

Physiologie et exploration

HÉMOSTASE

Hémostase primaire

Physiologie et exploration de l'hémostase

Les plaquettes sont des cellules sanguines qui jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire. Elles sont produites dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes. Ces cellules contiennent des granules qui contiennent des substances vasoconstrictrices et adhésives. Les plaquettes adhèrent les unes aux autres et à la paroi des vaisseaux en libérant ces substances.

Physiologie

Les plaquettes ont une durée de vie moyenne de 7 à 10 jours. Elles sont présentes dans le sang à une concentration normale de 150 à 400 milliards par litre. Une diminution de leur nombre peut entraîner des saignements anormaux, tandis qu'une augmentation peut provoquer des thromboses.

Le processus de l'hémostase primaire implique l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes. Ces étapes sont régulées par divers facteurs, y compris les facteurs tissulaires et les produits de la plaquette elle-même.

Facteurs de l'hémostase primaire

Les principaux facteurs impliqués dans l'hémostase primaire sont les facteurs tissulaires, les produits de la plaquette et les facteurs sanguins.

Les récepteurs de surface des plaquettes jouent un rôle crucial dans l'adhésion et l'activation. Ces récepteurs sont des glycoprotéines situées à la surface des plaquettes.

Adhésion plaquettaire et facteur Weibull

Le facteur Weibull est un facteur tissulaire qui agit comme un puissant activateur des plaquettes. Il se lie à des récepteurs de surface des plaquettes, ce qui entraîne l'activation de ces cellules. Cette activation provoque la libération de substances vasoconstrictrices et adhésives, ainsi que l'agrégation des plaquettes.

Le facteur Weibull agit également sur les plaquettes en provoquant l'activation de ces cellules.

Adhésion des plaquettes au collagène

Le collagène est une protéine majeure du tissu conjonctif qui agit comme un puissant activateur des plaquettes. Il se lie à des récepteurs de surface des plaquettes, ce qui entraîne l'activation de ces cellules.

Hémostase primaire

E. Dupuy, S. Lévy-Tolédano

L'hémostase primaire représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives, qui aboutissent à l'obturation de la brèche vasculaire. Les plaquettes sanguines jouent un rôle central dans les mécanismes hémostatiques, par leur interaction avec le vaisseau, par leur participation à la coagulation et à la fibrinolyse, par leur rôle dans la rétraction du caillot.

Physiologie

Paroi vasculaire

- L'endothélium vasculaire joue un rôle majeur dans la régulation de l'hémostase incluant l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Concernant l'hémostase primaire, les cellules endothéliales synthétisent la prostacycline, puissant agent vasodilatateur et anti-agrégant plaquettaire, et le facteur Willebrand (vWF), sécrété à la fois vers le milieu plasmatique et vers le sous-endothélium, où il reste ancré pour permettre l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium.
- Le sous-endothélium représente la région de l'intima des vaisseaux sur laquelle s'amarre la cellule endothéliale. À l'inverse de l'endothélium, le sous-endothélium est thrombogène, et va permettre l'adhésion préférentielle des plaquettes sanguines.

Interaction plaquettes-paroi vasculaire

Les interactions cellulaires et les interactions des plaquettes avec les protéines adhésives du sous-endothélium

font intervenir des récepteurs présents sur la membrane native des plaquettes ou exposés lors de l'activation plaquettaire. Ces récepteurs sont des glycoprotéines appartenant à la famille des intégrines.

Adhésion plaquettaire et facteur Willebrand

Normalement, les plaquettes non activées ne se fixent pas au vWF circulant, mais elles adhèrent « à la demande » sur le vWF ancré dans le sous-endothélium, au site de la brèche vasculaire. Ce phénomène permet donc l'arrêt du saignement *in situ*.

Deux fonctions essentielles sont attribuées au vWF. La première est de permettre le transport du facteur VIII dans le sang circulant et d'assurer la stabilité de son activité coagulante, très labile. La seconde fonction du vWF est de former, grâce à des sites de liaisons spécifiques, un pont moléculaire, d'une part, entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée, permettant l'adhésion plaquettaire et, d'autre part, entre les plaquettes elles-mêmes, permettant l'agrégation plaquettaire et la formation du thrombus.

Les plaquettes non activées se lient au vWF par le complexe glycoprotéique Ib-IX. Le vWF peut également se fixer aux plaquettes activées par le complexe glycoprotéique IIb-IIIa.

Adhésion des plaquettes au collagène

Le collagène est capable d'induire l'agrégation plaquettaire après une phase de latence qui correspondrait en partie à l'adhésion des plaquettes au collagène. Cette adhésion est un phénomène rapide, irréversible, dépendant de l'état de maturation du collagène et de son degré de polymérisation.

Activation plaquettaire

À la suite de l'adhésion plaquettaire aux structures sous-endothéliales *in vivo* ou de l'action d'un stimulus externe *in vitro* (ADP, thrombine, collagène...), les plaquettes sont activées. Cette activation entraîne des changements morphologiques qui sont déclenchés en 10 à 20 secondes. L'activation plaquettaire est médiée par des métabolismes biochimiques très précoces permettant la transduction du signal aboutissant au phénomène de sécrétion, et à l'exposition du complexe glycoprotéique IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) permettant l'agrégation.

Phénomènes de sécrétion

Trois types de granules intraplaquettaires, granules denses, granules α et granules lysosomiaux (tabl. I) vont, après activation, libérer leur contenu et permettre le recrutement d'autres plaquettes.

TABLEAU I Les différents types de granules plaquettaires et leurs constituants.

Granules denses	Granules α	Lysosomes
ATP, ADP	PF 4	Phosphatase acide
Sérotonine	β TG	Aryl-sulfatase
Calcium, magnésium	Fibrinogène	Cathepsine G
Phosphore	Willebrand	Collagénase
Histamine	Fibronectine	Proélastase
	Thrombospondine	
	PDGF, TGF β	
	FV, protéine S	
	Albumine, IgG	
	PAI	

Métabolisme des prostaglandines

L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires grâce à une phospholipase A_2 . Il est transformé en endoperoxydes sous l'action de la cyclo-oxygénase plaquettaire et en thromboxane A_2 (TX A_2) sous l'action de la thromboxane synthétase. Le TX A_2 possède son ou ses propre(s) récepteur(s) sur la plaquette et il a une propriété proagrégante et vasoconstrictrice.

La production de TX A_2 est inhibée par l'aspirine et les AINS, qui inhibent irréversiblement la cyclo-oxygénase.

Activités procoagulantes

L'activation plaquettaire entraîne un réarrangement des phospholipides membranaires permettant l'assemblage des protéines de la coagulation, aboutissant à la génération de thrombine, enzyme-clé de la coagulation.

Agrégation plaquettaire

Ce phénomène est défini par la faculté qu'ont les plaquettes à s'agréger entre elles sous l'effet d'un stimulus. De très nombreuses substances sont capables *in vitro* et probablement *in vivo* d'induire une agrégation plaquettaire : ADP, collagène, thrombine, adrénaline, sérotonine, acide arachidonique, endoperoxydes, TX A_2 , trypsine, complexes immuns, Ig agrégées, et le PAF. Le mécanisme d'agrégation plaquettaire est médié par la liaison du fibrinogène au complexe GPIIb-IIIa activé, exprimé sur le feuillet externe de la membrane plasmique.

L'agrégation plaquettaire est une étape cruciale de l'hémostase qui, expérimentalement, peut se décomposer en deux phases :

- une phase réversible, au cours de laquelle le fibrinogène se détache de son récepteur et où les plaquettes peuvent redevenir circulantes après s'être désagrégées ;
- une phase irréversible, au cours de laquelle certaines des substances libérées par les granules, telles que la thrombospondine, la fibronectine, non seulement amplifient le mécanisme d'agrégation, mais encore consolident les liens entre les plaquettes.

Exploration

Évaluation clinique

L'interrogatoire du patient et de sa fratrie va renseigner sur le caractère acquis ou constitutionnel du syndrome hémorragique. Il faut faire préciser la date d'apparition des premiers signes hémorragiques, les antécédents hémorragiques au cours d'adénoïdectomies, d'amygdalectomies, d'avulsions dentaires et tout acte chirurgical. La notion d'antécédents familiaux hémorragiques est importante. Les résultats des explorations d'hémostase déjà effectuées chez le patient et/ou dans sa fratrie sont des éléments importants. Cet interrogatoire doit préciser la prise récente de médicaments pouvant modifier le nombre ou les fonctions plaquettaires, d'anticoagulants, de fortes doses d'antibiotiques de la classe des β lactamines, etc.

Les manifestations hémorragiques liées à un désordre de l'hémostase primaire sont principalement cutanéomuqueuses.

Examens de dépistage et d'orientation

Des tests simples vont permettre d'orienter le diagnostic étiologique.

- Le TS est un test global d'exploration de l'hémostase primaire. Pour être sensible et reproductible, la méthodologie doit être rigoureuse. La méthode décrite initialement par Duke (incision du lobe de l'oreille) ne répond guère aux critères de sensibilité et de reproductibilité et doit être abandonnée. La méthode d'Ivy consiste en

une incision sur la face antérieure de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mm de mercure. Elle est actuellement standardisée à l'aide de lames automatiques (Simplate®, Surgicut®). La durée normale du TS par cette méthode est inférieure à 8 minutes. Une autre technique (dite Ivy 3 points) consiste à effectuer trois points grâce à une microlance à la face antérieure de l'avant-bras, sous une pression constante de 40 mm de mercure. Cette technique permet de mesurer le TS, dont la normale est de 2 à 4 minutes, et, grâce à des capillaires calibrés, le volume de sang perdu pendant la durée du saignement, qui ne doit pas excéder 100 μ l.

• La numération formule sanguine (NFS) précise le chiffre de plaquettes, normal ou non. L'aspect morphologique des plaquettes sur frottis permet d'analyser leur taille, leur caractère isolé ou associé, leur coloration (maladie des plaquettes grises). La NFS dépiste également d'autres anomalies hématologiques, orientant éventuellement vers une pathologie hématologique sous-jacente.

• Le bilan standard de coagulation associe un temps de Quick (TQ), un temps de céphaline avec activateur (TCA), un dosage du fibrinogène et un temps de thrombine (TT). Ces quatre tests vont explorer la voie endogène (TCA), la voie exogène (TQ) de la coagulation et la fibrinof ormation (TT et dosage du fibrinogène). Les anomalies de l'hémostase primaire sont caractérisées par un allongement du TS. L'évaluation clinique, l'analyse de l'hémogramme et des tests standard de coagulation vont orienter les démarches diagnostiques et les investigations complémentaires (fig. 1).

Examens de deuxième intention

Agrégation plaquettaire

Elle est étudiée par méthode turbidimétrique. Après étalonnage avec le plasma pauvre en plaquettes (DO 0%) et le plasma riche en plaquettes (PRP) (DO 100%), les variations de densité optique après adjonction de l'agent

agréant dans le PRP permettent de mesurer l'agrégation plaquettaire.

Deux paramètres sont mesurés : l'intensité maximale d'agrégation et la vitesse d'agrégation mesurée à 30 secondes.

Les agents agréants utilisés en pratique courante sont l'ADP, le collagène, l'acide arachidonique et la ristocétine. Ce test relativement grossier permet essentiellement de dépister les thrombopathies (acquises ou constitutionnelles) et la maladie de Willebrand. L'intérêt de ce test dans les états d'hyperagrégabilité plaquettaire est plus discutable en dehors de l'agrégation plaquettaire spontanée. Il reste donc un test de dépistage. En fonction du tableau clinique et de ces résultats de dépistage, des analyses plus orientées pourront être effectuées.

Le TRAP (peptide agoniste du récepteur de la thrombine) peut aussi être utilisé en PRP. L'agrégation de plaquettes lavées à la thrombine peut être étudiée. Toutefois, aucune pathologie hémorragique en relation avec une anomalie du récepteur à la thrombine n'a été décrite.

Le récepteur de l'ADP a été récemment isolé et l'analyse de l'agrégation à l'ADP permettra d'identifier des anomalies du récepteur de l'ADP. Des analogues du thromboxane peuvent être utilisés pour étudier son récepteur.

Étude des granules intraplaquettaires

• Le déficit en granules denses est objectivé en microscopie électronique et en microscopie à fluorescence par la mépacrine, composé fluorescent qui se fixe électivement sur les granules denses. Leur nombre est de 5 à 6 par plaquette.

• Le déficit en granules α est objectivé en microscopie électronique et par le dosage intraplaquettaire (méthode ELISA) de deux constituants spécifiques : la β thromboglobuline (β TG) et le facteur plaquettaire 4 (PF 4). Le taux plasmatique de β TG et/ou de PF 4 reflète, lorsqu'il est augmenté, une activation plaquettaire *in vivo*.

Allongement du temps de saignement

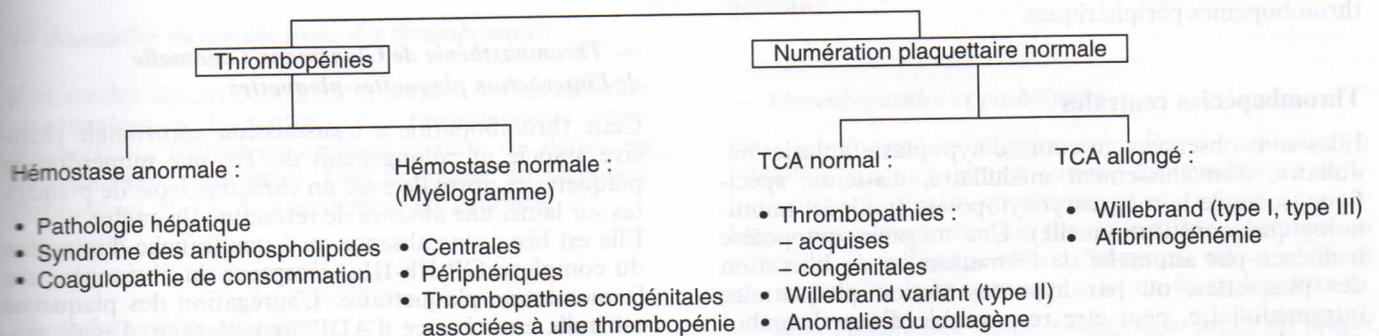


Figure 1 Démarche diagnostique dans les anomalies de l'hémostase primaire.

Étude du métabolisme de l'acide arachidonique

Il est possible de mesurer la génération de TX A₂ au cours de l'agrégation plaquettaire. Après centrifugation de l'échantillon d'agrégation, le TX A₂ est mesuré par méthode ELISA dans le surnageant. Deux métabolites urinaires stables du thromboxane, le 2.3 dinor TX B₂ et le 11 déhydro TX B₂, peuvent être dosés par méthode ELISA dans les urines. Les résultats sont exprimés en fonction de la créatinine sérique.

Glycoprotéines membranaires

La quantification des glycoprotéines de la membrane plaquettaire (GPIb-IX, GPIIb-IIIa, GPIV, GPIa-IIa) peut être réalisée par cytométrie de flux et par Western blot. Actuellement, l'étude des glycoprotéines membranaires, en particulier GPIb-IX et GPIIb-IIIa, est abordée au niveau moléculaire.

Facteur de Willebrand

(cf. chapitre « Maladie de Willebrand »).

Pathologie de l'hémostase primaire

Les thrombopénies, les thrombopathies et la maladie de Willebrand constituent les pathologies essentielles de l'hémostase primaire.

Thrombopénies

Des anomalies de la coagulation associées à la thrombopénie vont permettre de suspecter les thrombopénies en relation avec une anomalie hépatique, une coagulopathie de consommation. Si le bilan de coagulation est normal, le myélogramme doit être effectué. L'analyse de la richesse en mégacaryocytes et de leur morphologie sur frottis du myélogramme ou sur biopsie médullaire va permettre de séparer les thrombopénies centrales des thrombopénies périphériques.

Thrombopénies centrales

Elles sont observées au cours d'hypoplasie/aplasie médullaire, d'envahissement médullaire, d'atteinte spécifique isolée de la mégacaryocytopoïèse (toxique, immunologique, constitutionnelle). Une mégacaryocytopoïèse inefficace par anomalie de formation ou de libération des plaquettes, ou par hyperdestruction plaquettaire intramédullaire, peut être responsable d'une thrombopénie. Les thrombopénies des myélodysplasies sont les plus fréquentes. Plusieurs affections constitutionnelles très rares, parmi lesquelles le syndrome de Bernard-

Soulier, l'anomalie de May-Hegglin, entrent dans ce cadre. Le syndrome de Wiskott-Aldrich est particulier car la durée de vie des plaquettes est raccourcie.

Thrombopénies périphériques

- Thrombopénies immunologiques :
 - le purpura thrombopénique auto-immun est la plus fréquente des thrombopénies immunologiques, lié à la destruction périphérique des plaquettes par un auto-Ac, dont la cible est une protéine de la membrane plaquettaire ;
 - les thrombopénies médicamenteuses sont de nature immuno-allergique ;
 - les thrombopénies post-transfusionnelles sont rares, liées à une allo-immunisation survenue à la suite de plusieurs grossesses ou de polytransfusions.
- Thrombopénies par consommation.
- Thrombopénies par hypersplénisme.
- Thrombopénies de dilution, observées lors de transfusions massives ou au cours du dernier trimestre de la grossesse.

Thrombopathies (tabl. II)

Thrombopathies constitutionnelles

— *Maladie de Bernard-Soulier ou dystrophie thrombocytaire hémorragipare (DTH) : anomalie de l'interaction plaquette-vaisseau*

C'est une thrombopathie à transmission autosomale récessive. Il existe un allongement du TS, une thrombopénie, avec des plaquettes de grande taille et de forme anormale.

Elle est caractérisée par une diminution importante du complexe GPIb-IX (récepteur du facteur Willebrand sur les plaquettes non activées) et de la GPV. Les plaquettes ne sont plus capables d'adhérer au sous-endothélium *in vivo*. *In vitro*, l'agglutination plaquettaire à la ristocétine est nulle alors que l'agrégation est normale en présence d'ADP, de collagène et d'acide arachidonique.

— *Thrombasthénie de Glanzmann : anomalie de l'interaction plaquettes-plaquettes*

Cette thrombopathie à transmission autosomale récessive associe un allongement du TS, une numérotation plaquettaire normale avec un caractère isolé de plaquettes sur lame, une absence de rétraction du caillot.

Elle est liée à une absence ou à une franche diminution du complexe GP IIb-IIIa, récepteur du fibrinogène sur la membrane plaquettaire. L'agrégation des plaquettes est nulle en présence d'ADP, de collagène, d'acide arachidonique, de thrombine mais la réaction est normale en présence de ristocétine. Une diminution du fibrinogène intraplaquettaire est également observée.

TABLEAU I Caractéristiques des principales thrombopathies.

	DTH	Glanzmann	Pool vide	Plaquettes grises	Aspirine, AINS	Ticlopidine
Quantité plaquettaire	↓	N	N	↓	N	N
Morphologie plaquettaire	taille ↑	isolée sur lame	N	grise, taille ↑	N	N
Agrégation plaquettaire :						
ADP	N	nulle	absence 2 ^e vague	N	absence 2 ^e vague	↓
Collagène	N	nulle	nulle	↓	↓ ou nulle	± ↓
Acide arachidonique	N	nulle	nulle	N	nulle	± ↓
Ristocétine	nulle	N	N	N	N	N
Phénotypologie	absence GPIb-IX	absence et anomalies GPIIb-IIIa	absence granules denses	absence granules α		
Spécificité	biol. mol. glycoprotéines	biol. mol. glycoprotéines	mépacrine ou microscopie électronique	β TG, PF 4, microscopie électronique		

— Anomalies quantitatives des granules intraplaquettaires

• Le déficit en granules denses (maladie du pool vide) est caractérisé par une absence d'agrégation en présence de collagène et d'acide arachidonique, et une seule vague d'agrégation en présence d'ADP. Le taux des nucléotides intraplaquettaires (ADP, ATP) est réduit. L'incorporation et la libération de sérotonine marquée au ¹⁴C est diminuée. Le déficit des granules denses est objectivé par la microscopie électronique et par le test à la mépacrine.

• Le déficit en granules α (maladie des plaquettes grises) associe une diminution de l'agrégation et de la libération de sérotonine induite par de faibles doses de thrombine. En effet, les protéines sont normalement synthétisées mais ne peuvent être stockées dans les granules α. Les taux de β TG et/ou de PF 4 sont effondrés dans les plaquettes mais normaux ou augmentés dans le plasma. Une anomalie de la membrane des granules α est évoquée.

— Anomalies du métabolisme des thromboxanes

Il existe des déficits congénitaux portant sur les enzymes responsables de la synthèse des thromboxanes intraplaquettaires (déficit en cyclo-oxygénase ou déficit en thromboxane synthétase). Une anomalie du récepteur plaquettaire du TX A₂ a également été évoquée.

Thrombopathies acquises

Elles sont les plus fréquentes, médicamenteuses ou associées à différentes pathologies.

— Thrombopathies médicamenteuses

Inhibiteurs du métabolisme de l'acide arachidonique

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase sont les mieux connus. L'aspirine inhibe de manière irréversible, par acétylation du site actif, la cyclo-oxygénase. Les AINS inhibent également la cyclo-oxygénase mais par des mécanismes différents. Des inhibiteurs spécifiques de la thromboxane synthétase (dazoxiben) ou du récepteur du thromboxane ont également été décrits.

Ticlopidine

Le chlorhydrate de ticlopidine (Ticlid®) est une molécule de synthèse qui inhibe l'agrégation plaquettaire.

Autres inhibiteurs des fonctions plaquettaires

Certains anti-agrégants agissent en augmentant le taux d'AMP cyclique intraplaquettaire par activation de l'adényl cyclase, comme la prostacycline ou ses analogues. Les β lactamines inhibent les fonctions plaquettaires en se fixant de manière non spécifique à la membrane plaquettaire.

— Thrombopathies et pathologies

Des thrombopathies acquises sont décrites au cours de maladies hématologiques comme les syndromes myéloprolifératifs, les dysmyélopoïèses et certaines pathologies auto-immunes. La thrombopathie observée au cours de l'insuffisance rénale chronique est attribuée à une anomalie de la pompe à calcium intraplaquettaire.

Dans l'insuffisance rénale, l'allongement du TS est majoré par l'anémie. La correction de l'anémie par l'érythropoïétine ou la transfusion peut normaliser le TS et diminuer le syndrome hémorragique.

Le tableau II schématise les tests standard de dépistage de certaines thrombopathies.

Maladie de Willebrand

C'est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase primaire. Elle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du vWF (tabl. III). L'agglutination des plaquettes est très diminuée en présence de ristocétine mais l'agrégation plaquettaire est normale en présence des autres inducteurs. Le dosage spécifique du vWF permet le diagnostic. L'analyse de ces tests, l'étude des multimères du vWF et de son affinité pour le facteur VIII permettent de préciser les différents variants de la maladie de Willebrand.

Allongement isolé du TS

Il existe de rares observations d'allongement isolé du TS, attribué à une anomalie du collagène du patient, comme dans les pathologies du tissu conjonctif type maladie d'Ehler-Danlos.

TABLEAU III Principales anomalies caractérisant les différents types de la maladie de Willebrand.

Types	Physiopathologie
1	Anomalie quantitative du vWF Diminution du facteur VIII
2A	Anomalie qualitative du vWF Facteur VIII normal Absence de multimères de haut poids moléculaire Diminution de l'affinité pour les plaquettes
2B	Anomalie qualitative du vWF Facteur VIII normal Absence de multimères de haut poids moléculaire Augmentation de l'affinité pour les plaquettes
2N (Normandie)	Anomalie qualitative du vWF Diminution de l'affinité pour le facteur VIII Diminution du facteur VIII
3	Déficit total en vWF Diminution franche du facteur VIII

Coagulation

P. Sié

Physiologie

La coagulation du sang résulte de la transformation sous l'effet d'une enzyme, la thrombine, d'une protéine plasmatique soluble, le fibrinogène, en un réseau de fibrine insoluble, qui enserre dans ses mailles le plasma et les éléments figurés du sang.

Les mécanismes physiologiques concourent à assurer la génération rapide mais contrôlée de la thrombine. Ainsi, le processus de coagulation est localisé dans l'espace, au site d'une brèche vasculaire, et dans le temps puisqu'il s'éteint sitôt que la brèche est obstruée.

Organisation générale du système

Cascade de la coagulation : suite ordonnée de 2 ou 3 étapes enzymatiques déclenchée par un stimulus initial

Les étapes conduisant à la génération de thrombine sont organisées comme une cascade de réactions enzymatiques successives déclenchées par un stimulus initiateur (fig. 1a et fig. 1b). Le plasma contient tous les éléments nécessaires à ces réactions (tabl. I). Certains facteurs sont des précurseurs d'enzyme. Ils servent de substrat pour une étape enzymatique, au cours de laquelle ils acquièrent, par protéolyse limitée, leur propre activité enzymatique qui va s'exercer dans l'étape suivante. Si le rendement de chaque étape est élevé, la succession de 2 ou 3 étapes assure un potentiel d'amplification considérable à partir du signal initial.

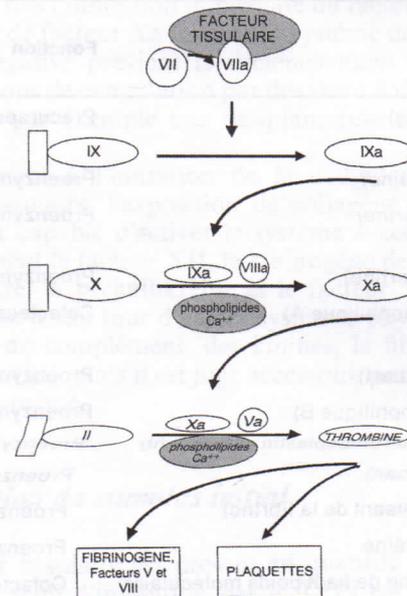


Figure 1a Schéma simplifié de la coagulation physiologique.

Les réactions de coagulation sont déclenchées par le contact du facteur tissulaire avec le plasma. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa est capable *in vitro* d'activer directement le facteur X (principe du temps de Quick). *In vivo*, cependant, l'activation du facteur IX introduit une étape supplémentaire probablement nécessaire puisque les déficits en facteur VIII et IX, qui interviennent dans cette étape, donnent lieu à des maladies hémorragiques graves, les hémophilies A et B. Chaque étape enzymatique conduisant à la génération de thrombine (IIa) correspond à un assemblage sur une surface phospholipidique produite par l'activation des plaquettes sanguines, de l'enzyme, de son substrat et d'un cofacteur (fig. 1b). La thrombine produite transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble (coagulation proprement dite), et active sur les plaquettes et les autres facteurs de la coagulation pour réguler positivement ou négativement sa propre génération.

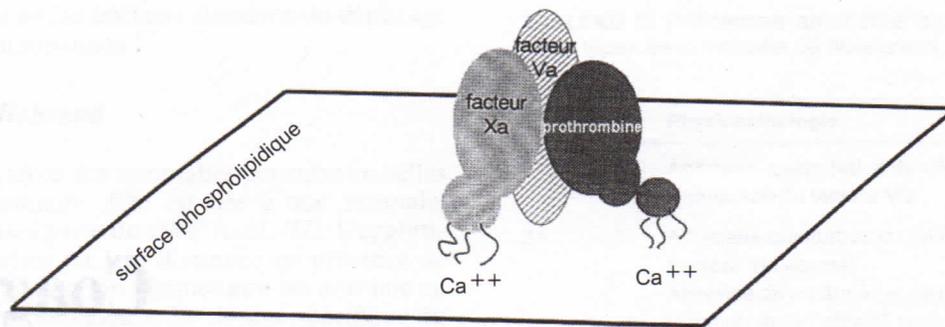


Figure 1b Exemple d'un complexe enzymatique actif de la coagulation : la prothrombinase.

L'enzyme (facteur Xa), associée à un cofacteur (facteur Va), interagit avec son substrat (prothrombine ou facteur II) à la surface d'une membrane phospholipidique, généralement la membrane des plaquettes activées.

TABLEAU I Principales caractéristiques des protéines de la coagulation.

	Fonction	Synthèse*	Distribution	Demi-vie plasmatique (heures)
I (fibrinogène)	Précurseur de la fibrine	Hépatocyte Mégacaryocyte	Plasma Plaquettes	120
II (prothrombine)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	80
V (proaccélélerine)	Proenzyme	Hépatocyte Mégacaryocyte	Plasma Plaquettes	24
VII (proconvertine)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	6
VIII (antihémophilique A)	Cofacteur	Endothélium	Plasma (lié au F. Willebrand)	12
X (facteur Stuart)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	48
IX (antihémophilique B)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	24
XI (<i>plasma thromboplastin antecedent</i>)	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	60
XII (Hageman)	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	60
XIII (stabilisant de la fibrine)	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	240
Prékallikréine	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	35
Kininogène de haut poids moléculaire	Cofacteur	Hépatocyte	Plasma	150
Facteur tissulaire	Cofacteur	Tissus	Tissus Matrices	-
Antithrombine	Inhibiteur	Hépatocyte	Plasma Endothélium	60
Protéine C	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	6
Protéine S	Cofacteur	Hépatocyte* Mégacaryocyte	Plasma partiellement lié à la C4BP Plaquettes	?
Inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI)	Inhibiteur	Endothélium	Plasma Endothélium	?

* Facteurs dont l'activité est dépendante de la vitamine K.

La numération des facteurs de coagulation en chiffres romains est historique et ne désigne pas l'ordre dans lequel ces facteurs interviennent dans la cascade de la coagulation. Les pro-enzymes et la plupart des cofacteurs sont inactifs à l'état natif et doivent être activés par protéolyse limitée. Ils sont alors désignés par le postfixe « a » associé à leur nom ou à leur numéro en chiffre romain (ex : la thrombine ou facteur IIa est la forme activée de la prothrombine ou facteur II). Par définition, 1 U d'activité d'un facteur de la coagulation est l'activité contenue dans 1 ml de plasma normal. Une U/ml correspond à une activité voisine de 100 % de la normale, suivant le mode d'expression usuel des résultats de laboratoire. Le taux de fibrinogène est exprimé en unité pondérale (N = 2 à 4 g/l).

En situation physiologique, chaque étape enzymatique est localisée à la surface des plaquettes sanguines

Les réactions de coagulation obéissent aux lois générales de l'enzymologie. Elles sont peu efficaces lorsque la concentration en substrat est faible et ne permettent pas de saturer l'enzyme. De ce point de vue, les concentrations plasmatiques des facteurs de la coagulation peuvent être considérées comme très faibles. Le déclenchement accidentel de la coagulation par un stimulus initiateur n'a aucune chance d'aboutir à la formation d'un caillot, s'il n'est pas associé à l'exposition d'une surface réactive qui concentre les facteurs et permet d'obtenir localement la saturation de l'enzyme. Cette surface procoagulante est fournie par les plaquettes sanguines activées. Les plaquettes sanguines adhèrent à la brèche vasculaire puis s'agrègent les unes aux autres. Au cours de ce processus appelé hémostase primaire, les plaquettes sont activées et leur membrane est déstabilisée. Des phospholipides anioniques, principalement orientés vers la face interne de la cellule, sont transférés à la face externe en contact avec le plasma. Des microvésicules riches en ces phospholipides anioniques peuvent être émises à partir de la membrane. Au pH du plasma, les phospholipides anioniques sont chargés négativement. Les facteurs de la coagulation VII, IX, X et II présentent à leur extrémité N-terminale un domaine appelé « Gla », riche en acides glutamiques qui sont carboxylés en position gamma dans l'hépatocyte sous l'effet de la vitamine K. Ces résidus sont alors chargés négativement et l'ion Ca^{2+} sert de lien électrostatique entre la surface phospholipidique et le domaine Gla. Cette organisation assure la localisation des réactions de coagulation aux sites réactifs pour les plaquettes sanguines, en physiologie, au niveau des brèches vasculaires. En pathologie, d'autres types cellulaires peuvent développer une surface procoagulante : les cellules endothéliales, certaines cellules du sang circulant, les cellules cancéreuses. La privation en vitamine K ou le traitement par un antagoniste des vitamines K empêchent la carboxylation des domaines Gla et donc rendent les facteurs VII, IX, X et II impropres aux réactions d'hémostase.

Chaque étape enzymatique n'est efficace qu'en présence d'une protéine accessoire appelée cofacteur

Les vitesses réactionnelles des étapes ainsi localisées sont lentes. Une protéine cofacteur est toujours nécessaire pour assurer le plein rendement à chaque étape : apoprotéine du facteur tissulaire pour l'activation du facteur VII, facteur VIIIa pour l'activation du facteur X, facteur Va pour l'activation du facteur II. Ces protéines s'associent aux surfaces lipidiques par un segment hydrophobe qui leur permet de pénétrer plus ou moins profondément dans les membranes cellulaires.

Initiation de la coagulation

Le stimulus initial de la coagulation est le contact du sang avec le facteur tissulaire.

En situation physiologique, le facteur tissulaire est uniquement présent dans les tissus à la surface des cellules qui le produisent ou sur les matrices de celles-ci. Il n'est pas sécrété sous forme soluble, donc pas accessible au plasma.

En cas de brèche vasculaire, le contact du plasma avec les tissus permet la fixation du facteur VII de la coagulation sur le facteur tissulaire. Le complexe facteur VII-facteur tissulaire agit sur l'un de ses substrats, le facteur IX ou X. Les premières traces de facteur Xa formées contrôlent l'activité du complexe facteur VII-facteur tissulaire dans un sens négatif ou positif suivant les circonstances.

Le facteur Xa s'associe instantanément à une protéine plasmatique appelée TFPI. Au sein de ce complexe, le facteur Xa perd son activité catalytique ; en outre, le complexe facteur Xa-TFPI inhibe le facteur tissulaire. Si ce dernier est présent en faible quantité, le TFPI assure donc à la fois l'inhibition immédiate du facteur tissulaire et du peu de facteur Xa formé. Ce système de rétro-activation négative prévient le déclenchement intempestif des réactions de coagulation par des stimuli de faible importance, par exemple une desquamation endothéliale limitée.

Parallèlement à l'initiation de la coagulation par le facteur tissulaire, l'exposition de collagène sous-endothélial est capable d'activer le système « contact », où interviennent le facteur XII, le kininogène de haut poids moléculaire, la prékallikréine et le facteur XI. Ce système active à son tour d'autres systèmes physiologiques tels ceux du complément, des kinines, la fibrinolyse et l'inflammation, mais il est jugé accessoire pour la coagulation elle-même.

Amplification du stimulus initial

Si le facteur tissulaire est présent en quantité plus importante, le seuil d'inhibition par le TFPI est dépassé. Le facteur Xa libre en excès agit sur le complexe facteur VII-facteur tissulaire pour cliver le facteur VII en VIIa au sein de ce complexe, ce qui augmente fortement son activité. Le stimulus initial est ensuite amplifié par la succession de 2 ou 3 étapes enzymatiques.

Les premières traces de thrombine formée accélèrent les réactions de coagulation.

En synergie avec les autres agonistes plaquettaires, les premières traces de thrombine formées renforcent le signal qui conduit à la translocation des phospholipides membranaires et à la formation de microvésicules. Elles font sécréter par les plaquettes le facteur V qu'elles transportent. Dans le même temps, elles activent par protéolyse limitée les facteurs V et VIII. Le facteur VIII est accumulé localement avec sa protéine de transport, le facteur Willebrand, au sein de l'agrégat plaquettaire. L'activation par la thrombine libère le facteur VIIIa du

facteur Willebrand et permet son association aux membranes lipidiques.

Dans certaines conditions, un autre mécanisme de rétroaction positive est mis en jeu. En présence de glycosaminoglycanes présents sur les matrices tissulaires, la thrombine active le facteur XI. Le facteur XIa, à son tour, active le facteur IX. Cette boucle, qui renforce l'activation du facteur IX, a une importance physiologique puisque les patients atteints de certains types de déficit en facteur XI peuvent présenter des accidents hémorragiques.

Coagulation du fibrinogène

Au-delà d'un certain seuil de concentration, la thrombine coagule le fibrinogène

Le fibrinogène est une molécule soluble du plasma. La thrombine excise de courts peptides (fibrinopeptides A et B, à l'extrémité N-terminale des chaînes α et β , respectivement), ce qui a pour effet, sans modifier l'architecture de la molécule, d'inverser la charge du domaine central (fig. 2). Le monomère de fibrine ainsi créé est alors capable de s'associer soit à une molécule de fibrinogène, soit à un autre monomère de fibrine.

Si la concentration en thrombine est faible, les monomères de fibrine sont minoritaires par rapport au fibrinogène encore intact. Ils s'associent à celui-ci et les complexes formés restent solubles. Ils sont dilués par le flux sanguin et le thrombus ne se forme pas. Si la concentration en thrombine est élevée, les monomères de fibrine s'associent entre eux, la taille des complexes croît par recouvrement partiel et le polymère devient insoluble. Ainsi, pour qu'un caillot de fibrine se forme au niveau d'une brèche vasculaire, la concentration en thrombine doit atteindre rapidement un seuil critique, d'où l'importance des mécanismes d'amplification décrits ci-dessus. On comprend ici le rôle de la vasoconstriction réflexe et l'intérêt de la compression mécanique qui, en ralentissant le flux sanguin, empêche la dilution de la thrombine et des monomères de fibrine.

La thrombine prépare la cicatrisation de la blessure vasculaire

La fibrine est secondairement stabilisée par l'action d'une transpeptidase, le facteur XIIIa, elle-même activée par la thrombine. Le facteur XIIIa établit des liens covalents entre les monomères de fibrine, ce qui assure la solidité mécanique du caillot, et entre la fibrine et un inhibiteur de la plasmine, ce qui lui confère une résistance prolongée à l'action de la plasmine. Il est essentiel en effet que la lyse du caillot soit retardée jusqu'à ce que la brèche vasculaire soit réparée. Par ses effets sur la migration, la prolifération et la sécrétion des cellules voisines du thrombus, la thrombine participe à la cicatrisation du tissu lésé. Après réparation de la brèche vasculaire, le caillot sera rapidement lysé et la surface vasculaire réendothélialisée.

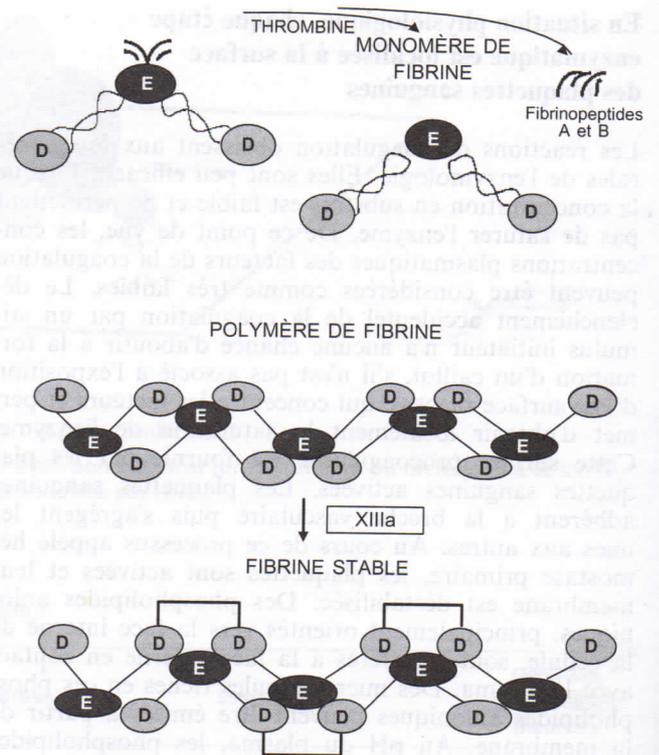


Figure 2 Coagulation du fibrinogène.

Le fibrinogène est une molécule soluble du plasma, formée par l'association de 6 chaînes peptidiques identiques 2 à 2 qui adoptent dans l'espace une configuration symétrique en 3 domaines : un domaine central (domaine E), qui rassemble les extrémités N-terminales des 6 chaînes, et 2 domaines périphériques (domaines D) formés par leurs extrémités C-terminales. Dans la molécule native, le domaine central et les domaines périphériques présentent des charges de même signe, ce qui assure une répulsion électrostatique des molécules de fibrinogène et donc la solubilité. La thrombine excise les fibrinopeptides A et B du domaine E. Le produit de la réaction est appelé monomère de fibrine. Les monomères de fibrine ont tendance à polymériser par recouvrement partiel et antiparallèle. Finalement, le facteur XIIIa associe de manière covalente les domaines adjacents du polymère et forme ainsi la fibrine stable.

Contrôle du processus de coagulation

L'extension à distance de la coagulation est prévenue par la combinaison d'un effet de dilution, dû au flux sanguin, et des propriétés antithrombotiques de l'endothélium sain.

Plusieurs mécanismes s'opposent à l'extension dans l'espace du processus de coagulation au-delà de son site d'initiation.

Le premier est le flux sanguin lui-même, qui dilue les enzymes de la coagulation, la thrombine et les monomères de fibrine. Dans les systèmes à bas débit (veines, cavités cardiaques), la stase est un facteur majeur du risque thrombotique.

Le second fait intervenir l'endothélium sain en aval de la blessure vasculaire. La membrane endothéliale présente un feutrage de protéoglycanes riches en sulfates d'héparane sur lequel se fixe une isoforme de l'antithrombine plasmatique. Le complexe antithrombine-sulfates d'héparane est capable d'inhiber les facteurs activés de la coagulation, en particulier la thrombine. Il se forme ainsi une phase anticoagulante fixe à la surface des vaisseaux. Si elle n'est pas inactivée par ce mécanisme, la thrombine associée à l'endothélium développe paradoxalement des propriétés antithrombotiques. Par liaison à un récepteur spécifique, elle induit la production par l'endothélium de prostacycline et de NO, qui sont de puissants inhibiteurs de l'activation plaquettaire. Par liaison à un autre protéoglycane membranaire appelé thrombomoduline, elle perd toutes ses activités procoagulantes, et devient capable d'activer la protéine C du plasma. En association avec la protéine S et en présence de Ca^{++} et de phospholipides, la protéine C activée clive les facteurs Va et VIIIa, qui perdent leur fonction de cofacteur. L'importance de ces systèmes de régulation négative explique la fréquence des thromboses en cas de déficit en antithrombine, protéine C, protéine S ou d'une anomalie du facteur V qui lui confère une résistance à l'effet de la protéine C activée.

Exploration

L'exploration de la coagulation est généralement réalisée en deux temps. Des tests dits de première intention, simples, peu coûteux, permettent de reconnaître une minorité de patients suspects d'une anomalie prédisposant à un saignement. Si nécessaire, des tests de seconde intention, hiérarchisés en fonction de leur complexité, permettent d'identifier cette anomalie.

L'exploration de la coagulation repose sur l'analyse d'un échantillon de sang recueilli sur citrate de sodium. Le plasma pauvre en plaquettes est recalifié au laboratoire au moment du test. La qualité du prélèvement, du transport des échantillons et des étapes préanalytiques est essentielle pour l'interprétation d'un résultat d'hémostase.

Tests de première intention

Les trois tests de première intention sont le TCA, le TQ et la mesure du taux de fibrinogène fonctionnel. La numération plaquettaire est toujours associée car une thrombopénie éventuelle fait partie du tableau biologique de certains désordres de la coagulation.

Temps de céphaline avec activateur

Le TCA est le temps de coagulation du plasma recalifié en présence de phospholipides après activation complète du système contact (fig. 3). Les valeurs normales varient en fonction du réactif et de l'instrument entre 20 et 40 s. Les raccourcissements du TCA ne sont pas interpré-

tables. Seuls les allongements au-delà de la limite normale supérieure indiquée par le biologiste sont à prendre en compte.

Le stimulus initial est l'addition d'un activateur du système contact. Le TCA est donc sensible à des anomalies de ce système, qui est accessoire pour l'hémostase de sauvegarde. De fait, les déficits en facteurs contact et en facteur XII que ce test met en évidence ne font pas saigner. En contrepartie, ce test est d'une grande valeur, car il est le seul des trois tests de première intention à

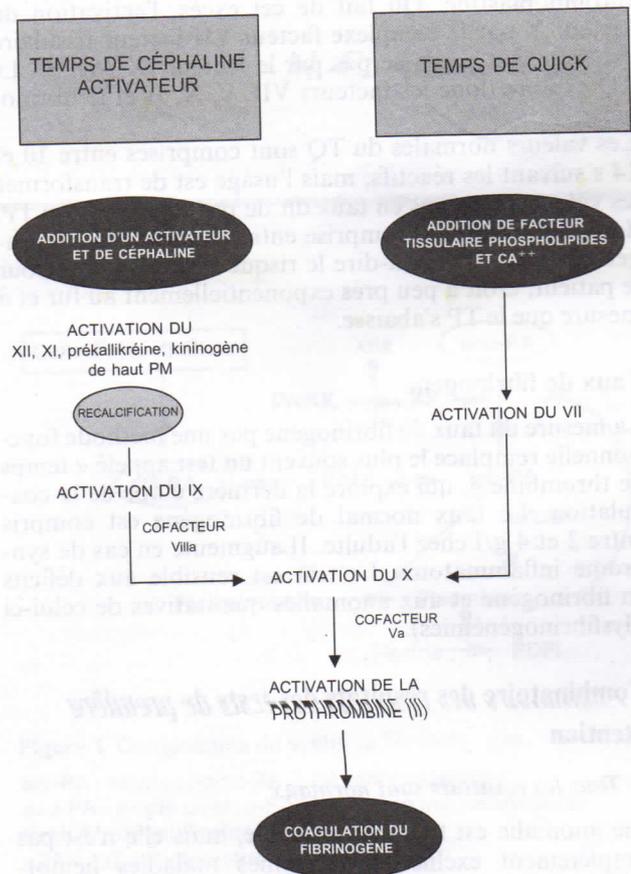


Figure 3 Le temps de céphaline avec activateur et le temps de Quick sont deux tests de première intention de l'exploration de la coagulation. Le premier explore la génération de thrombine déclenchée par l'activation des facteurs contact, anciennement appelée voie « intrinsèque » ou « endogène » de la coagulation. Le second explore la génération de thrombine déclenchée par l'addition d'un excès de facteur tissulaire, anciennement appelée voie « exogène » de la coagulation. Ces deux voies ont en commun leurs dernières étapes, l'activation de la prothrombine par le facteur Xa en présence du cofacteur Va et la coagulation du fibrinogène par la thrombine générée.

Voies endogène et exogène sont commodément distinguées par des tests de laboratoire, mais la coagulation physiologique, telle qu'elle est présentée figure 1a, est un mélange des deux voies, le stimulus initial principal étant l'exposition de facteur tissulaire, alors que l'activation des facteurs contact par le collagène sous-endothélial n'a qu'un rôle accessoire.

Le second fait intervenir l'endothélium sain en aval de la blessure vasculaire. La membrane endothéliale présente un feutrage de protéoglycanes riches en sulfates d'héparane sur lequel se fixe une isoforme de l'antithrombine plasmatique. Le complexe antithrombine-sulfates d'héparane est capable d'inhiber les facteurs activés de la coagulation, en particulier la thrombine. Il se forme ainsi une phase anticoagulante fixe à la surface des vaisseaux. Si elle n'est pas inactivée par ce mécanisme, la thrombine associée à l'endothélium développe paradoxalement des propriétés antithrombotiques. Par liaison à un récepteur spécifique, elle induit la production par l'endothélium de prostacycline et de NO, qui sont de puissants inhibiteurs de l'activation plaquettaire. Par liaison à un autre protéoglycane membranaire appelé thrombomoduline, elle perd toutes ses activités procoagulantes, et devient capable d'activer la protéine C du plasma. En association avec la protéine S et en présence de Ca^{++} et de phospholipides, la protéine C activée clive les facteurs Va et VIIIa, qui perdent leur fonction de cofacteur. L'importance de ces systèmes de régulation négative explique la fréquence des thromboses en cas de déficit en antithrombine, protéine C, protéine S ou d'une anomalie du facteur V qui lui confère une résistance à l'effet de la protéine C activée.

Exploration

L'exploration de la coagulation est généralement réalisée en deux temps. Des tests dits de première intention, simples, peu coûteux, permettent de reconnaître une minorité de patients suspects d'une anomalie prédisposant à un saignement. Si nécessaire, des tests de seconde intention, hiérarchisés en fonction de leur complexité, permettent d'identifier cette anomalie.

L'exploration de la coagulation repose sur l'analyse d'un échantillon de sang recueilli sur citrate de sodium. Le plasma pauvre en plaquettes est recalcifié au laboratoire au moment du test. La qualité du prélèvement, du transport des échantillons et des étapes préanalytiques est essentielle pour l'interprétation d'un résultat d'hémostase.

Tests de première intention

Les trois tests de première intention sont le TCA, le TQ et la mesure du taux de fibrinogène fonctionnel. La numération plaquettaire est toujours associée car une thrombopénie éventuelle fait partie du tableau biologique de certains désordres de la coagulation.

Temps de céphaline avec activateur

Le TCA est le temps de coagulation du plasma recalcifié en présence de phospholipides après activation complète du système contact (fig. 3). Les valeurs normales varient en fonction du réactif et de l'instrument entre 20 et 40 s. Les raccourcissements du TCA ne sont pas interpré-

tables. Seuls les allongements au-delà de la limite normale supérieure indiquée par le biologiste sont à prendre en compte.

Le stimulus initial est l'addition d'un activateur du système contact. Le TCA est donc sensible à des anomalies de ce système, qui est accessoire pour l'hémostase de sauvegarde. De fait, les déficits en facteurs contact et en facteur XII que ce test met en évidence ne font pas saigner. En contrepartie, ce test est d'une grande valeur, car il est le seul des trois tests de première intention à

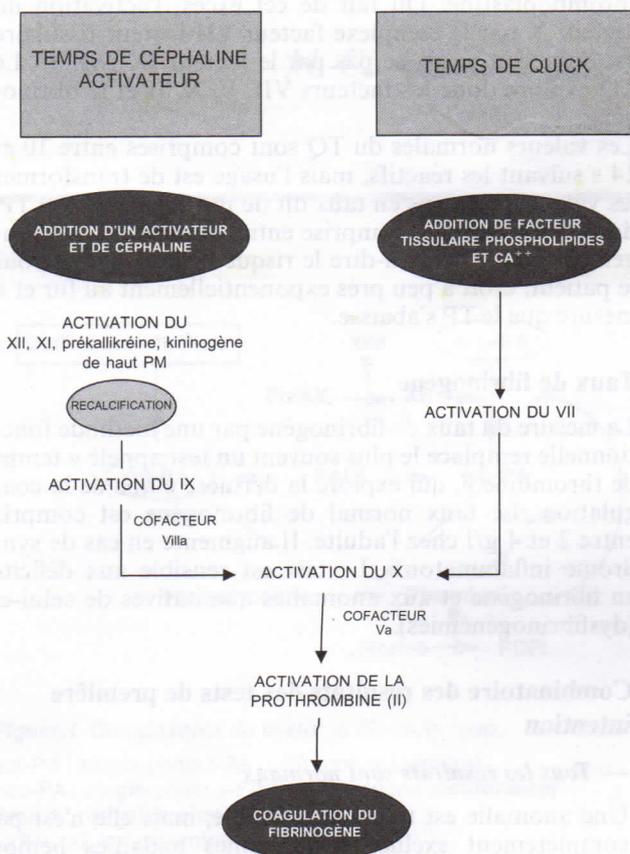


Figure 3 Le temps de céphaline avec activateur et le temps de Quick sont deux tests de première intention de l'exploration de la coagulation. Le premier explore la génération de thrombine déclenchée par l'activation des facteurs contact, anciennement appelée voie « intrinsèque » ou « endogène » de la coagulation. Le second explore la génération de thrombine déclenchée par l'addition d'un excès de facteur tissulaire, anciennement appelée voie « exogène » de la coagulation. Ces deux voies ont en commun leurs dernières étapes, l'activation de la prothrombine par le facteur Xa en présence du cofacteur Va et la coagulation du fibrinogène par la thrombine générée.

Voies endogène et exogène sont commodément distinguées par des tests de laboratoire, mais la coagulation physiologique, telle qu'elle est présentée figure 1a, est un mélange des deux voies, le stimulus initial principal étant l'exposition de facteur tissulaire, alors que l'activation des facteurs contact par le collagène sous-endothélial n'a qu'un rôle accessoire.

être sensible aux facteurs intervenant dans l'amplification de la coagulation (facteurs XI, IX et VIII).

Le test est perturbé par les anticoagulants lupiques, qui interfèrent avec les étapes dépendant des phospholipides. Il est sensible aux déficits en facteur X, V, II et en fibrinogène. Enfin, il sert à l'adaptation posologique de l'héparine non fractionnée.

Temps de Quick

Le TQ est le temps de coagulation du plasma recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire, encore appelé thromboplastine. Du fait de cet excès, l'activation du facteur X par le complexe facteur VII-facteur tissulaire est directe et ne passe pas par le facteur IX (fig. 3). Le TQ explore donc les facteurs VII, V, X, II et le fibrinogène.

Les valeurs normales du TQ sont comprises entre 10 et 14 s suivant les réactifs, mais l'usage est de transformer les valeurs de temps en taux dit de prothrombine ou TP, dont la normale est comprise entre 70 et 100%. L'allongement du TQ, c'est-à-dire le risque hémorragique pour le patient, croît à peu près exponentiellement au fur et à mesure que le TP s'abaisse.

Taux de fibrinogène

La mesure du taux de fibrinogène par une méthode fonctionnelle remplace le plus souvent un test appelé « temps de thrombine », qui explore la dernière étape de la coagulation. Le taux normal de fibrinogène est compris entre 2 et 4 g/l chez l'adulte. Il augmente en cas de syndrome inflammatoire. Le test est sensible aux déficits en fibrinogène et aux anomalies qualitatives de celui-ci (dysfibrinogénémies).

Combinatoire des résultats des tests de première intention

— Tous les résultats sont normaux

Une anomalie est très peu probable, mais elle n'est pas complètement exclue car certaines maladies hémorragiques rares (déficit en facteur XIII, anomalies de la fibrinolyse ou de la membrane plaquettaire) ne sont pas détectées par le TCA ni le TQ. Par ailleurs, la normalité du TCA n'exclut pas la possibilité d'une forme fruste de maladie de Willebrand ou d'hémophilie.

— Le TCA est allongé isolément

Après avoir exclu la présence d'héparine, le diagnostic se pose entre la présence d'un inhibiteur (anticoagulant lupique essentiellement) et l'existence d'un déficit isolé en facteur VIII, IX, XI, XII ou contact. L'épreuve de correction par le témoin orientera vers l'une des deux possibilités. Cette épreuve simple consiste à mélanger à parts égales le plasma du malade et celui d'un témoin. En cas de déficit, le temps de coagulation du mélange est normalisé, mais en présence d'un inhibiteur le temps reste allongé. L'interprétation du résultat est parfois difficile et un anticoagulant lupique peut ne pas allonger

le TCA. Si l'examen de coagulation est orienté vers la recherche de ce type d'anomalie, des épreuves spécifiques doivent être mises en œuvre.

— Le TQ est allongé isolément

En théorie, seul le déficit isolé en facteur VII conduit à cette situation. En pratique, le TQ peut être modérément allongé au cours d'une des anomalies complexes de la coagulation si elles sont peu intenses, parce que le TCA, moins sensible que le TQ, reste encore dans les limites de la normale.

— Le fibrinogène est bas isolément

Un déficit modéré en fibrinogène, au-dessus de 0,50 g/l, et la plupart des dysfibrinogénémies n'affectent ni le TCA ni le TQ.

— Les résultats de plusieurs tests de première intention sont anormaux

Cette situation implique le plus souvent l'atteinte de plusieurs facteurs, au cours d'insuffisance hépatique, de déficit en vitamine K, de coagulopathie de consommation.

Tests de seconde intention

Les tests de seconde intention ont pour objectif d'identifier précisément une anomalie de la coagulation et de la quantifier. Cette anomalie peut être un déficit, unique ou multiple, en facteur(s) de la coagulation ou en inhibiteur(s).

La mesure d'un facteur de la coagulation intervenant dans le TCA et le TQ repose sur le principe suivant : le plasma du patient est dilué dans un plasma réactif sélectivement dépourvu du facteur à mesurer. Le test devient sensible au seul taux de ce facteur, qu'il est alors facile de quantifier par référence à une courbe d'étalonnage établie dans les mêmes conditions, à l'aide d'un plasma titré. Les taux sont exprimés en pourcentage de la valeur normale, 100% arbitrairement. La mesure des taux de facteurs II, V, VII et X repose sur un test dérivé du TQ. Les déficits s'associent de manière différente suivant le mécanisme à l'origine de l'anomalie de la coagulation. La mesure des taux des facteurs contact, XII, XI, VIII et IX repose sur un test dérivé du TCA.

Une grande variété de méthodes, chronométriques, immunologiques ou enzymatiques, peuvent être mises en œuvre de manière complémentaire pour mesurer des facteurs ou des éléments non explorés par le TCA et le TQ : facteur XIII, complexes solubles du fibrinogène, produits de dégradation de la fibrine, inhibiteurs de la coagulation. La prescription est ici orientée par le contexte clinique et les résultats des tests de première intention. L'exploration des systèmes inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, système protéines C et S) est entreprise dans le cadre du bilan biologique des thromboses. Une anomalie de ces systèmes n'a aucune influence significative sur les résultats des tests de première intention décrits ci-dessus.

Fibrinolyse

M.-C. Alessi, I. Juhan

La fibrinolyse est un système protéolytique multifonctionnel. On lui reconnaît deux implications principales :

- la dégradation des dépôts de fibrine intra- et extravasculaire ;
- la dégradation de la matrice extracellulaire, qui exerce un rôle capital dans le phénomène de migration cellulaire.

Ce système se déroule en deux étapes :

- transformation du plasminogène en plasmine sous l'action d'activateurs ;
- dégradation des substrats par la plasmine.

Ce système ne s'active pas au hasard, il est puissamment contrôlé par la mise en jeu de cofacteurs (fibrine, récepteurs cellulaires), d'inhibiteurs et il est soumis à la durée de vie de ces différents facteurs.

Ce système ne s'active pas au hasard, il est puissamment contrôlé par la mise en jeu de cofacteurs (fibrine, récepteurs cellulaires), d'inhibiteurs et il est soumis à la durée de vie de ces différents facteurs.

Composants du système fibrinolytique (fig. 1)

Plasminogène

C'est une glycoprotéine principalement synthétisée par l'hépatocyte. Ses propriétés sont conditionnées par sa structure. Son extrémité N-terminale se compose de cinq structures en boucle (*kringle*) qui possèdent des sites de haute affinité pour la lysine (LBS, *lysine binding site*). Ces sites interviennent dans la fixation du plasminogène à la fibrine et à certaines protéines matricielles ou cellulaires qui exposent des groupements lysine. L'extrémité C-terminale contient les trois acides aminés (histidine, glutamine, acide aspartique) qui forment le site catalytique de la plasmine.

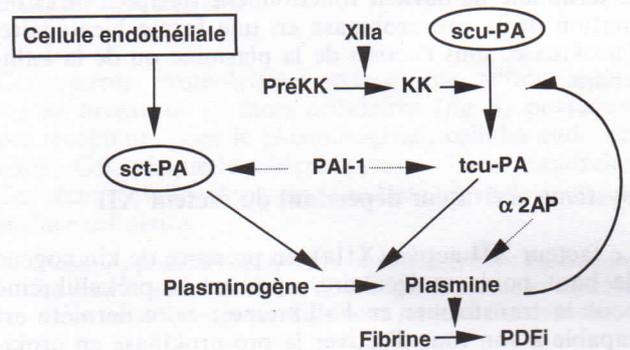


Figure 1 Composants du système fibrinolytique.

sct-PA : *single chain* t-PA (t-PA monocaténaire).

scu-PA : *single chain* u-PA (urokinase monocaténaire).

PréKK : prékallikréine.

α 2AP : α 2 antiplasmine.

PAI-1 : inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1.

PDFi : produits de dégradation de la fibrine.

Activation du plasminogène

Trois voies d'activation du plasminogène sont décrites : l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), le système pro-urokinase (scu-PA) urokinase (tcu-PA), la voie dépendante du facteur XII.

Activateur tissulaire du plasminogène

La cellule endothéliale est la principale source du t-PA. D'autres cellules sont capables de le produire, notamment lors de circonstances pathologiques. C'est une glycoprotéine synthétisée sous une forme spontanément active sur le plasminogène.

Ses propriétés sont, comme pour le plasminogène, gouvernées par sa structure. L'extrémité N-terminale de la molécule comprend les domaines d'interaction du t-PA à la fibrine et à des récepteurs cellulaires tandis que l'extrémité C-terminale possède la triade catalytique caractéristique des sérines protéases.

Système pro-urokinase/urokinase

Primitivement décrit dans l'urine, ce système d'activation du plasminogène a aussi un rôle dans les compartiments intravasculaires (par sa présence au niveau du monocyte et de la plaquette), et extravasculaire (de nombreuses cellules normales ou anormales sont capables de le synthétiser).

À la différence du t-PA, la pro-urokinase ne se fixe pas à la fibrine. Elle a, en revanche, la possibilité de se fixer aux plaquettes et aux GB par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. Les structures de fixation aux récepteurs se situent au niveau de l'extrémité N-terminale de la molécule. La triade catalytique présente sur l'extrémité C-terminale ne devient fonctionnelle qu'après transformation de la pro-urokinase en une forme bicaténnaire, l'urokinase, sous l'action de la plasmine ou de la kallikréine.

Système activateur dépendant du facteur XII

Le facteur XII activé (XIIa), en présence de kininogène de haut poids moléculaire, agit sur la prékallikréine pour la transformer en kallikréine ; cette dernière est capable à son tour d'activer la pro-urokinase en urokinase.

Plasmine

Les activateurs du plasminogène transforment le plasminogène en plasmine par clivage de la liaison « Arg-561 – Val-562 ». La molécule de plasmine est une sérine protéase constituée de deux chaînes réunies par deux ponts disulfures.

La chaîne lourde A, représentée par l'extrémité N-terminale du plasminogène, porte les LBS. La chaîne légère B porte le site actif ou triade catalytique.

Le spectre d'action de la plasmine est assez large. Elle dégrade en effet la fibrine, et dans certaines circonstances le fibrinogène, mais aussi les facteurs V, VIII, Willebrand, XIIIa, ainsi que certains composants du complément et de la matrice extracellulaire.

Elle intervient également dans la transformation de prohormones en hormones et dans l'activation de certains facteurs de croissance.

Inhibiteurs de la fibrinolyse

Anti-activateurs du plasminogène

Leur action est dirigée contre le t-PA et l'urokinase.

- Le PA inhibiteur 1 (-1) est une glycoprotéine appartenant à la famille des serpins. Il possède une affinité égale pour le t-PA (mono ou bicaténnaire) et l'urokinase. Dans le plasma, le PAI-1 est en excès molaire par rapport aux activateurs du plasminogène.

La cellule endothéliale est probablement la source du PAI-1 circulant. De nombreuses cellules sont capables de produire cet inhibiteur dans des conditions particulières comme l'inflammation ou la régénération tissulaire.

À côté du compartiment plasmatique, le PAI-1 est présent dans les granules α plaquettaires. Le PAI-1 plaquettaire représente 95 % du PAI-1 circulant. Bien que majoritairement inactif, le PAI-1 plaquettaire, présent en très forte concentration au niveau du caillot, prévient une lyse prématurée. Le PAI-1 sécrété se lie à une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, la vitronectine, qui assure la stabilisation de son activité.

La position du PAI-1 au niveau des matrices extracellulaires souligne son rôle dans les processus de remodelage tissulaire en coordination avec l'urokinase.

- Le PAI-2 est une protéine qui s'oppose essentiellement à l'action de l'urokinase, plus faiblement à celle du t-PA. Il est essentiellement produit par le monocyte. Indélectable dans le plasma de sujets sains, son taux s'élève essentiellement au cours de la grossesse et dans les leucémies à composante monocyttaire. Il est retrouvé en grande quantité au niveau de certaines tumeurs.

Antiplasmines

- L' α 2-antiplasmine (α 2AP) est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Son action sur la plasmine est très rapide, elle agit plus lentement sur les activateurs du plasminogène. Elle possède deux points d'ancrage sur la plasmine : le LBS1 et le site actif. Elle forme sous l'action du facteur XIIIa des liaisons covalentes avec les chaînes α de la fibrine. Accumulée au niveau du caillot, elle évite une lyse prématurée.

Dans certaines circonstances pathologiques, tout le plasminogène circulant se transforme en plasmine. Les possibilités inhibitrices de l' α 2AP sont dépassées, il y a donc de la plasmine libre en excès capable de protéolyser de nombreuses protéines circulantes.

- L' α 2-macroglobuline (α 2M) inhibe de nombreux composants du système fibrinolytique ; son action est lente.
- Le C1 inhibiteur exerce son effet inhibiteur sur la fibrinolyse, dépendant de l'activation du système contact.
- La glycoprotéine riche en histidine (HRG) forme un complexe réversible avec 50 % du plasminogène plasmatique par l'intermédiaire du LBS1 et réduit la quantité de plasminogène capable de se lier à la fibrine pendant le phénomène de coagulation.

L'action de l'HRG est comparable à celle de l'acide ϵ -aminocaprique.

Action et contrôle du système fibrinolytique dans le compartiment intravasculaire

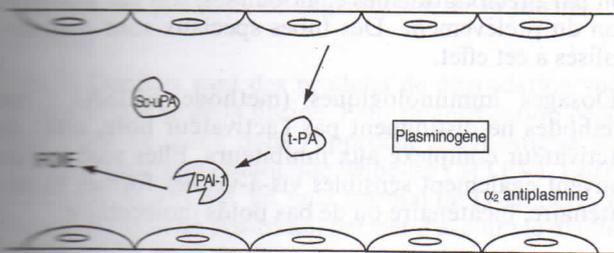
À l'état normal, dans le sang circulant, il n'y a pas de génération de plasmine, le t-PA ayant peu d'action sur le plasminogène en l'absence de fibrine, et la scu-PA ayant pas d'activité enzymatique (fig. 2a).

Lors de l'apparition d'un caillot de fibrine, l'organisme mobilise immédiatement le plasminogène et les activateurs du plasminogène. La plasmine ne se forme qu'en cas de nécessité absolue, selon un processus très précisément contrôlé, sa génération devant rester strictement localisée au niveau du thrombus.

Des interactions moléculaires complexes sont responsables de la régulation de la fibrinolyse à la surface du thrombus.

Le plasminogène est incorporé durant la polymérisation de la fibrine et interagit spécifiquement mais faiblement avec la fibrine native. L'activation du plasminogène est facilitée par la liaison du t-PA à la fibrine. Au sein de ce complexe ternaire (plasminogène, t-PA, fibrine), l'efficacité du t-PA est multipliée par 100. Les traces de plasmine formée vont amplifier l'activité fibrinolytique locale. La fibrine partiellement digérée expose de nouveaux groupements lysine et va fixer un nombre plus

a. En l'absence de fibrine



b. En présence de fibrine

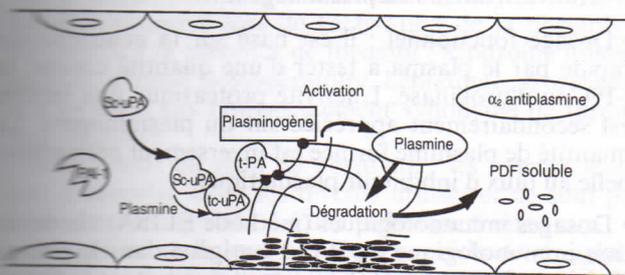


Figure 2 Fibrinolyse intravasculaire.

important de molécules de plasminogène et de t-PA. La scu-PA circulante et d'origine monocyttaire et plaquettaire va être localement transformée en tcu-PA active. Une lyse prématurée du caillot est cependant prévenue par l'incorporation d'inhibiteurs (PAI-1, α 2AP) dans le caillot. Les inhibiteurs (α 2AP et PAI-1) vont aussi éviter la dissémination systémique du processus en inhibant rapidement la plasmine ou les activateurs du plasminogène libérés du thrombus (fig. 2b).

Lors de la digestion de la fibrine stabilisée, on obtient les produits stabilisés, dont les X oligomères, les D-Dimères. Le taux plasmatique des D-Dimères est un bon reflet de la présence de fibrine dans l'organisme et de sa lyse.

Il est actuellement proposé qu'un taux plasmatique normal de D-Dimères exclut la présence d'un dépôt de fibrine évolutif et donc l'existence d'une phlébite ou d'une embolie pulmonaire.

Action et contrôle du système fibrinolytique dans le compartiment extravasculaire

Ce système protéolytique exerce une action localisée au niveau de surfaces cellulaires (fig. 3) possédant des récepteurs pour le plasminogène : cellules endothéliales, GB, plaquettes, hépatocytes, cellules tumorales. Ces récepteurs localiseraient l'activité fibrinolytique à la surface cellulaire.

Plusieurs protéines réceptrices ont été décrites : l' α -énolase, les gangliosides, l'annexine II. Il s'agit de protéines capables d'exposer des groupements lysine en position C-terminale.

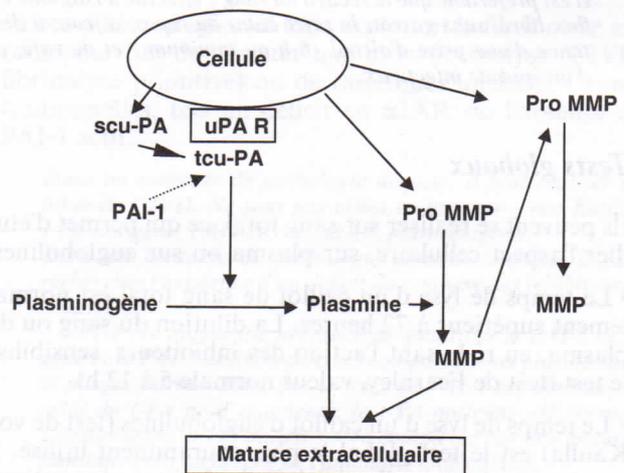


Figure 3 Activité protéolytique cellulaire dépendante du plasminogène.

scu-PA : single chain u-PA (urokinase monocaténaire).

u-PAR : récepteur de l'urokinase.

PAI-1 : inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1.

MMP : métalloprotéase.

La pro-urokinase se lie à un récepteur spécifique (u-PA R), retrouvé sur la membrane plasmique d'un grand nombre de cellules (monocytes-macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes).

La liaison de la pro-urokinase ou de l'urokinase à son récepteur augmente considérablement la demi-vie de l'urokinase (4 à 5 h), mais ne la protège pas de l'inactivation par des inhibiteurs spécifiques comme le PAI-1. En revanche, elle assure une conversion plus efficace du plasminogène lié à la surface cellulaire. La plasmine, ainsi générée à la périphérie des cellules, est alors protégée de l'inactivation par l' α 2AP ; elle est susceptible d'activer des métalloprotéases ou de protéolyser directement certains composants matriciels.

Au cours de l'angiogenèse, par exemple, les cellules endothéliales des microvaisseaux dégradent localement leur membrane basale et envahissent la matrice extracellulaire environnante pour former l'ébauche de nouveaux capillaires. Ceci ne s'effectue qu'en présence d'urokinase, sécrétée par les cellules endothéliales, et de son récepteur. La protéolyse se trouve alors confinée dans l'environnement immédiat de la cellule. Un mécanisme identique a été décrit au niveau de cellules tumorales.

Exploration du système fibrinolytique

L'interprétation de l'exploration du système fibrinolytique doit tenir compte de la variation circadienne de l'activité fibrinolytique plasmatique, et des perturbations entraînées par l'exercice physique, la prise d'alcool, de café, la stase veineuse, l'inflammation. La plupart des protéines étant synthétisées par le foie, leur taux devra s'interpréter en fonction du bilan hépatique.

Il est préférable que le recueil du sang s'effectue à l'aiguille en flux libre, sans garrot, le sujet étant au repos, à jeun, à distance d'une prise d'alcool (6 h au minimum) et de café, et d'un épisode infectieux.

Tests globaux

Ils peuvent se réaliser sur sang total, ce qui permet d'étudier l'aspect cellulaire, sur plasma ou sur euglobulines.

- Le temps de lyse d'un caillot de sang total est normalement supérieur à 72 heures. La dilution du sang ou du plasma, en réduisant l'action des inhibiteurs, sensibilise le test (test de Fearnley, valeur normale 5 à 12 h).
- Le temps de lyse d'un caillot d'euglobulines (test de von Kaulla) est le test global le plus couramment utilisé. Il consiste à apprécier l'activité fibrinolytique plasmatique dans un milieu largement dépleté en inhibiteurs (euglobulines). Le fibrinogène du patient est coagulé et sert de substrat à la réaction.

L'interprétation du test de von Kaulla doit s'entourer de sérieux contrôles de qualité (valeur normale 3 à 5 h).

- Surface de lyse d'un film de fibrine standard : les euglobulines sont déposées sur un film de fibrine standard.

Au bout de 18 à 24 heures à 37°C, les diamètres de lyse sont mesurés. Par rapport à la méthode précédente, celle-ci standardise l'apport de fibrinogène. Elle permet d'évaluer la lyse dépendante ou non du plasminogène en étudiant des supports de lyse plus ou moins dépourvus de plasminogène.

- Test de génération de D-Dimères après coagulation de sang total natif : ce test est difficile à réaliser en routine car il nécessite un prélèvement du lysat toutes les 15 minutes pendant 2 heures.

Tests analytiques

Dosage du plasminogène

- Le dosage fonctionnel consiste à activer le plasminogène par la streptokinase. La plasmine formée est dosée par son action sur un substrat chromogène spécifique (valeur normale : 0,80 à 1,20 UI/ml).
- La quantification pondérale du plasminogène s'effectue grâce à l'utilisation d'Ac (électro-immunodiffusion de Laurell) (valeur normale : 0,13 à 0,20 g/l).

Dosage des activateurs du plasminogène

La quantification des activateurs du plasminogène nécessite des règles de prélèvement sanguin strictes, notamment l'absence de garrot pour éviter une libération artéfactuelle de t-PA par l'endothélium.

- Dosages fonctionnels : l'évaluation de l'activité de ces protéines nécessite, comme pour les tests globaux, d'éviter leur interaction *in vitro* avec les inhibiteurs de la lyse soit par précipitation des euglobulines, soit par acidification du prélèvement. Des tubes spéciaux sont commercialisés à cet effet.
- Dosages immunologiques (méthode ELISA) : ces méthodes ne distinguent pas l'activateur libre, actif, de l'activateur complexé aux inhibiteurs. Elles sont le plus souvent également sensibles vis-à-vis des formes monocaténaire, bicaténaire ou de bas poids moléculaire.

Dosage des inhibiteurs de la fibrinolyse

— Anti-activateurs du plasminogène

- Dosage fonctionnel : il est basé sur la neutralisation rapide par le plasma à tester d'une quantité connue de t-PA ou d'urokinase. L'activité protéasique non inhibée est secondairement appréciée sur du plasminogène. La quantité de plasmine formée est inversement proportionnelle au taux d'inhibiteur plasmatique.
- Dosages immunologiques (méthode ELISA) : la détection immunologique du PAI-1 antigène dans le plasma (forme active) requiert des précautions évitant la libération du PAI-1 plaquettaire (forme majoritaire et inactive) dans le compartiment plasmatique.

— $\alpha 2$ antiplasmine

Le principe du dosage est basé sur un test d'inhibition rapide de la plasmine. Après ajout d'une quantité fixe de plasmine à l'échantillon et respect d'une période d'incubation, la plasmine résiduelle non inhibée est quantifiée sur un substrat chromogène spécifique.

Dosage du fibrinogène

Il est habituellement réalisé par la technique chromométrique de von Clauss. Ce dosage permet de juger du débordement systémique de l'activité fibrinolytique, comme celui observé lors de CIVD ou lors de l'administration d'un agent thrombolytique, et apprécie l'importance de la fibrinogénolyse. Il est recommandé dans ces indications d'effectuer le prélèvement en présence d'inhibiteurs de la fibrinolyse, de façon à bloquer la poursuite du phénomène protéolytique dans le tube.

Dosage des produits de dégradation du fibrinogène (PDFg)

Il s'agit d'un dosage immunologique basé soit sur l'agglutination de particules de latex, soit sur le principe ELISA. Le dosage se réalise dans le sérum ou le plasma.

Le dosage sérique utilisé jusqu'à ces dernières années permettait d'éviter la présence du fibrinogène, qui risquait d'être reconnu par les Ac utilisés. La production d'Ac monoclonaux très spécifiques des PDFg, sans interférence avec le fibrinogène, permet aujourd'hui d'utiliser le dosage plasmatique.

Ce dosage est largement utilisé pour le diagnostic et le suivi des CIVD. Les valeurs normales sont inférieures à 5 $\mu\text{g/ml}$.

Dosage des produits de dégradation de la fibrine (PDFi)

Les D-Dimères sont des produits de dégradation spécifiques de la lyse de la fibrine. Leur quantification occupe une place de choix dans l'approche diagnostique de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Lors de suspicion de MTEV, un taux normal de D-Dimères (inférieur au seuil de positivité) permet d'exclure le diagnostic dans 95 à 98 % des cas.

L'interprétation d'un résultat de D-Dimères doit cependant tenir compte :

- de la faible spécificité du test : un taux augmenté de D-Dimères s'observe lors de l'activation de la fibrinolyse secondaire à la présence de thrombi : syndrome inflammatoire, période postopératoire, hématome, grossesse... et n'est donc pas obligatoirement synonyme de thrombose occlusive ;
- de la valeur du seuil de positivité : les valeurs seuils sont différentes selon les réactifs utilisés et ne sont pas forcément transposables d'une technique à une autre ;
- du type de technique utilisée : la méthode d'agglutination (latex) est de sensibilité insuffisante. La méthode ELISA, plus sensible, fait actuellement référence mais elle est de réalisation longue, difficile à mettre en pra-

tique en urgence. Une nouvelle génération de latex plus sensibles et des ELISA rapides ont un avenir prometteur. Comme pour les produits de dégradation du fibrinogène, le dosage des produits de dégradation de la fibrine peut participer au diagnostic de CIVD.

Complexes plasmine-antiplasmine (PAP)

Ces complexes s'évaluent par dosage immunologique ELISA à l'aide d'Ac spécifiques. Une des principales précautions à prendre est d'éviter la génération artificielle de plasmine *in vitro*.

Fragments B $\beta 1-42$ et $\beta 15-42$

Ces fragments sont libérés après action de la plasmine sur le fibrinogène et la fibrine respectivement. Il s'agit de dosages immunologiques délicats, nécessitant l'élimination préalable du fibrinogène.

Épreuves de stimulation

Elles étudient la libération endothéliale du t-PA. Ces tests sont rarement utilisés. Ils permettent de classer les patients en bons ou mauvais répondeurs, en fonction de la quantité de t-PA libérée.

Exploration de la fibrinolyse en pathologie

- Lors d'hémorragie, les tests explorant la fibrinolyse auront pour but de dépister une hyperfibrinolyse (CIVD, fibrinolyse primitive) ou de rarissimes anomalies constitutionnelles, tels un déficit en $\alpha 2\text{AP}$, ou l'absence de PAI-1 actif.

Dans un contexte de pathologie acquise, il faut réaliser un bilan de CIVD. Ne sont pas utiles en urgence : von Kaulla, t-PA antigène, PAI activité, $\alpha 2\text{AP}$, plasminogène.

Dans un contexte de pathologie constitutionnelle, il faut rechercher l'existence d'un déficit de synthèse des inhibiteurs : – $\alpha 2\text{AP}$;

– PAI-1 (ce diagnostic nécessite de quantifier le PAI-1 antigène et le PAI-1 activité dans les compartiments plasmatique et plaquettaire) : alors que le taux de PAI-1 est diminué, et celui du t-PA actif augmenté, le t-PA antigène est normal. L'exploration de ces patients sera complétée par une enquête familiale et la recherche de l'anomalie moléculaire.

- En pathologie thrombotique, on oppose les paramètres ayant une valeur diagnostique à ceux capables d'assurer la prédictivité d'un événement. Pour la première rubrique, seuls les D-Dimères ont montré leur intérêt en pathologie veineuse ambulatoire ou lors du diagnostic d'embolie pulmonaire. Les données concernant la deuxième rubrique sont contradictoires.

Le temps de lyse des euglobulines, le dosage du PAI-1 pourraient avoir un intérêt dans la prédictivité d'une survenue de thrombose veineuse profonde en période postopératoire mais ceci mérite d'être confirmé. Quelques anomalies constitutionnelles prédisposeraient au développement de thromboses le plus souvent veineuses (dys- et hypoplasminogénémie, dysfibrinogénémie). La quantification du t-PA antigène et du PAI-1 antigène ont acquis un intérêt récent en pathologie

artérielle, notamment dans la prédictivité d'un événement ischémique coronarien.

Les données sont insuffisantes concernant l'intérêt d'évaluer dans le plasma : l'urokinase, les complexes PAP, les fragments B β 1-42 et β 15-42 ou encore les complexes PAI/t-PA. Les épreuves de stimulation de la libération du t-PA sont actuellement rarement utilisées, et n'induisent aucune conduite particulière à tenir.

Bilan préopératoire d'hémostase.

Allongements du temps de saignement, du temps de Quick, du TCA

Pathologie de l'hémostase

H. Boulière, D. Arnoux

Allongement isolé du temps de saignement

Le TS est le seul test permettant une exploration in vivo de l'hémostase primaire. Il doit être réalisé selon la technique d'Ivy, c'est-à-dire à l'aide d'un sous-bras à angle droit. Partir de 100% par cette méthode, le TS est généralement inférieur à 4 minutes.

Un allongement de TS peut être constaté dans les cas suivants :
- thrombocytopénie
- thrombocytopathie
- déficience en facteur VIII

Le TS peut être allongé par un facteur de la cascade des protéinases. L'allongement de TS ne se traduit pas dans les thromboses et déficience. Il est important pour le TS de faire attention au réglage de la température.

Le TS allongé en l'absence de thrombose peut être à rechercher :

- dans les cas de thrombopénie
- dans les cas de thrombocytopathie

- dans les cas de déficience en facteur VIII

L'absence d'allongement de TS ne permet pas d'exclure le diagnostic de thrombose et déficience en facteur VIII. L'allongement de TS est un signe de thrombose et de déficience en facteur VIII.

Bilan préopératoire d'hémostase. Allongements du temps de saignement, du temps de Quick, du TCA

B. Boutière, D. Arnoux

Le bilan d'hémostase préopératoire a essentiellement pour but la détection d'un risque hémorragique. Il doit être entrepris en possession des données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de la connaissance des risques hémorragiques liés au type d'intervention.

L'évaluation de l'hémostase est indispensable lorsque le patient présente des antécédents hémorragiques (personnels et/ou familiaux) ou est atteint d'une pathologie associée à des perturbations de l'hémostase.

Le bilan d'hémostase peut, à l'inverse, être évité si les trois critères suivants sont réunis : absence d'antécédents hémorragiques, absence de signe d'appel clinique, risque hémorragique faible ou nul de l'acte vulnérant.

Le bilan d'hémostase reste conseillé si, après l'interrogatoire et l'examen clinique, la seule donnée est l'existence d'un risque hémorragique lié à l'intervention. Dans cette circonstance, le risque qu'il existe une anomalie de l'hémostase est inacceptable.

Le temps de saignement (TS), le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline + activateur (TCA) sont des tests simples, utilisés dans la première étape du diagnostic biologique d'une anomalie de l'hémostase. Les résultats de ce bilan initial, associés aux données cliniques, orientent vers les tests nécessaires à l'identification de l'anomalie.

Le TS, le TQ et le TCA ne sont pas sensibles aux anomalies des inhibiteurs physiologiques de la coagulation dont l'étude nécessite des examens spécifiques.

Allongement isolé du temps de saignement

Le TS est le seul test permettant une exploration *in vivo* de l'hémostase primaire. Il doit être réalisé selon la technique d'Ivy (incision à l'avant-bras sous brassard à tension gonflé à 4 cm de Hg). Par cette méthode, le TS est normalement inférieur à 8 minutes.

L'exécution du TS posant des problèmes de reproductibilité, il est conseillé d'utiliser, dans un souci de standardisation, des dispositifs commerciaux à usage unique, certains adaptés à l'utilisation pédiatrique.

Le TS doit être interprété en fonction de la numération plaquettaire. L'allongement du TS ne se manifeste pas dans les thrombopénies modérées. Il est constant pour un taux de plaquettes inférieur ou égal à $50 \times 10^9/l$, proportionnel à l'intensité de la thrombopénie.

Un TS allongé en l'absence de thrombopénie incite à rechercher :

- une anomalie fonctionnelle des plaquettes : thrombopathie constitutionnelle ou acquise ;
- une maladie de Willebrand ;
- exceptionnellement, un déficit majeur en fibrinogène (fig. 1).

L'absence d'allongement du TCA ne permet pas d'exclure le diagnostic de maladie de Willebrand modérée, ou de type qualitatif qui doit être envisagé devant tout contexte clinique évocateur.

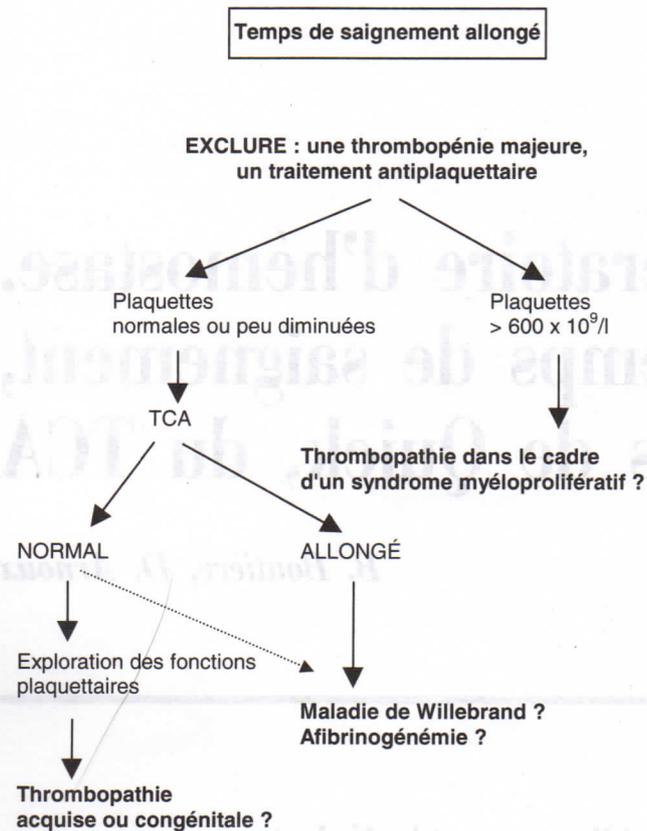


Figure 1 Conduite diagnostique devant un allongement isolé du temps de saignement.

Thrombopathies les plus fréquentes acquises

Ce sont les plus fréquentes :

- le plus souvent d'origine médicamenteuse : antiplaquettaires (Aspirine[®], Ticlid[®]), AINS, antibiotiques... ;
- secondaires à une pathologie sous-jacente : insuffisance rénale chronique, syndromes myéloprolifératifs, insuffisance hépatique, dysglobulinémies.

Thrombopathies constitutionnelles

Elles sont très rares. L'anomalie perturbe sélectivement une des étapes du fonctionnement plaquettaire :

- anomalie de l'adhésion plaquettaire : déficit ou anomalie qualitative de la GPIb (maladie de Bernard-Soulier, syndrome pseudo-Willebrand), déficit en GPIa-IIa (responsable d'une réactivité diminuée au collagène) ;
- anomalie de l'activation plaquettaire : déficits en enzymes intervenant dans la synthèse des prostaglandines (cyclo-oxygénase, thromboxane synthétase) ou anomalies des flux calciques ;
- anomalie de la sécrétion plaquettaire : déficit en granules denses (maladie du pool vide), déficit en granules α (syndrome des plaquettes grises) ;

– anomalie de l'agrégation plaquettaire : déficit ou anomalie qualitative du complexe glycoprotéique IIb-IIIa (thrombasthénie de Glanzmann).

Du fait de son manque de sensibilité, un TS normal ne doit pas faire éliminer le diagnostic de maladie de Willebrand ou celui de thrombopathie modérée. Un contexte clinique bien documenté est d'une particulière importance.

Maladie de Willebrand

C'est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. La forme typique, quantitative, retentit sur la coagulation et s'accompagne d'un allongement du TCA.

Dans la maladie de Willebrand, l'allongement du TCA est dû à une diminution du facteur VIII, secondaire à un déficit en facteur Willebrand qui le transporte dans le plasma.

Afibrinogénémies ou hypofibrinogénémies congénitales

Elles sont exceptionnelles et n'entraînent que de façon inconstante un allongement du TS.

Allongement isolé du temps de Quick

Le TQ est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté, recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine. La thromboplastine est un complexe de phospholipides et d'une protéine, le facteur tissulaire, capable de déclencher la voie extrinsèque de la coagulation par activation du facteur VII.

Le TQ explore les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène. Il est mesuré en secondes, sa valeur usuelle étant de 10 à 14 secondes selon le réactif. Le TQ est le plus souvent exprimé en pourcentage d'activité, sous la dénomination de TP (fig. 2).

La normale du TP se situe entre 70 et 100 %. Un TP inférieur à 70 % de façon isolée doit faire évoquer : une insuffisance hépato-cellulaire modérée, un traitement AVK, en particulier au début, une hypovitaminose K pathologique (carence ou malabsorption), exceptionnellement un déficit isolé en facteur VII, constitutionnel ou acquis (auto-Ac antifacteur VII).

La mesure des facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII + X) et celle du fibrinogène permettent de préciser le diagnostic (fig. 3).

Un traitement par AVK entraîne une diminution des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X), dont trois sont explorés par le TP (II, VII et X). À l'inverse du TP, le TCA est peu sensible à la variation des facteurs vitamine K dépendants. À l'induction du traitement, seul le TP est modifié en raison de la demi-vie brève du facteur VII.

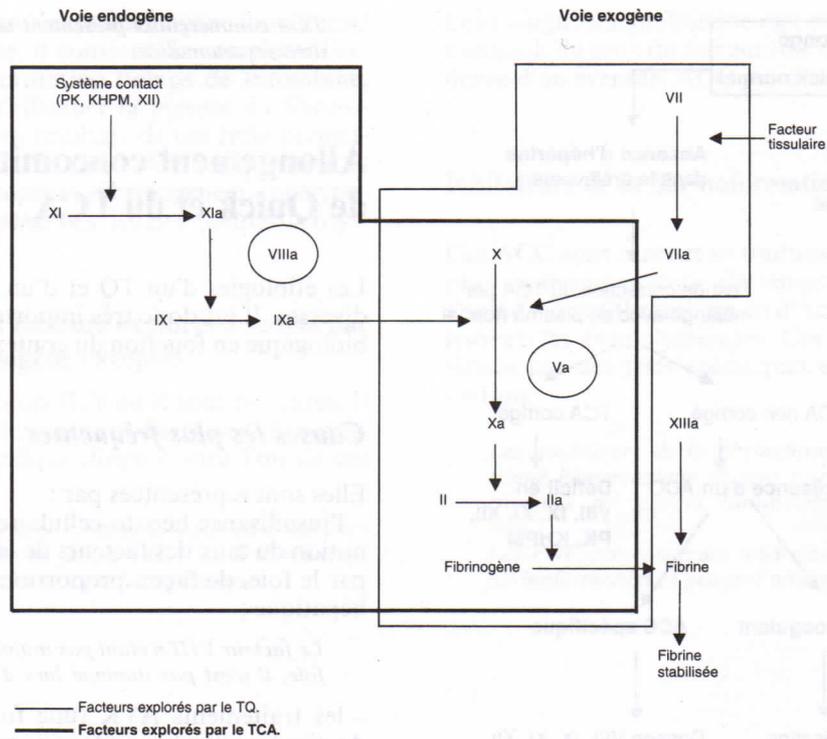


Figure 2 Facteurs de la coagulation explorés par le TQ et par le TCA.

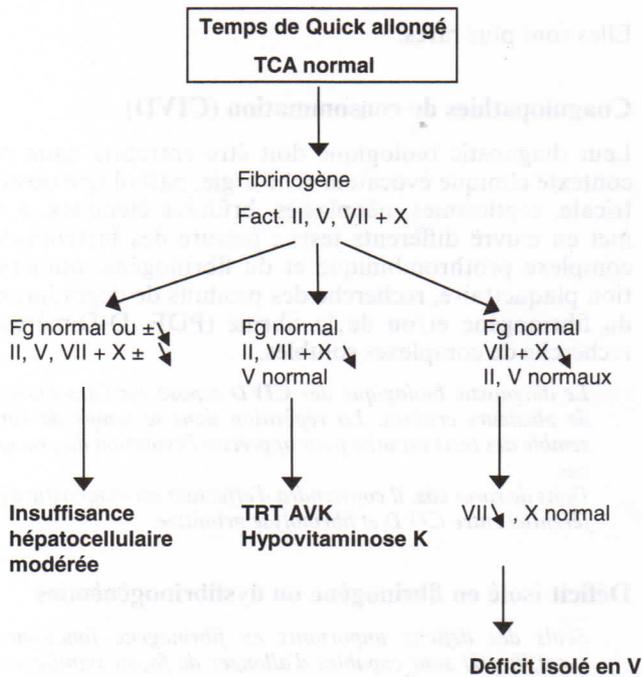


Figure 3 Conduite diagnostique devant un allongement isolé du TQ.

Allongement isolé du TCA

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté recalcifié en présence de phospholipides et d'un activateur du système contact de la coagulation.

Le TCA explore les facteurs « contact » (kininogène de haut poids moléculaire, prékallicréine, facteurs XII, XI), les facteurs IX, VIII, V, X, II et le fibrinogène (fig. 2). Il est exprimé en secondes ou sous forme d'un rapport malade/témoin. Sa valeur usuelle se situe autour de 30 secondes. Un TCA significativement allongé de façon isolée doit faire envisager (fig. 4) :

- La présence d'HNF (d'origine thérapeutique ou par contamination accidentelle du prélèvement), qui peut être confirmée par un allongement du temps de thrombine (explorant la fibrinoformation) et la mesure de l'héparinémie (dosage des fractions actives d'héparine circulante).

Les HBPM n'allongent le TCA que très modérément et de façon inconstante aux doses thérapeutiques usuelles. Le TCA n'est donc pas adapté à la surveillance biologique des HBPM, si ce n'est pour dépister un éventuel surdosage.

- Un déficit isolé en l'un des facteurs spécifiquement explorés par le TCA : la mesure spécifique de chacun des facteurs permet de préciser le diagnostic. En présence

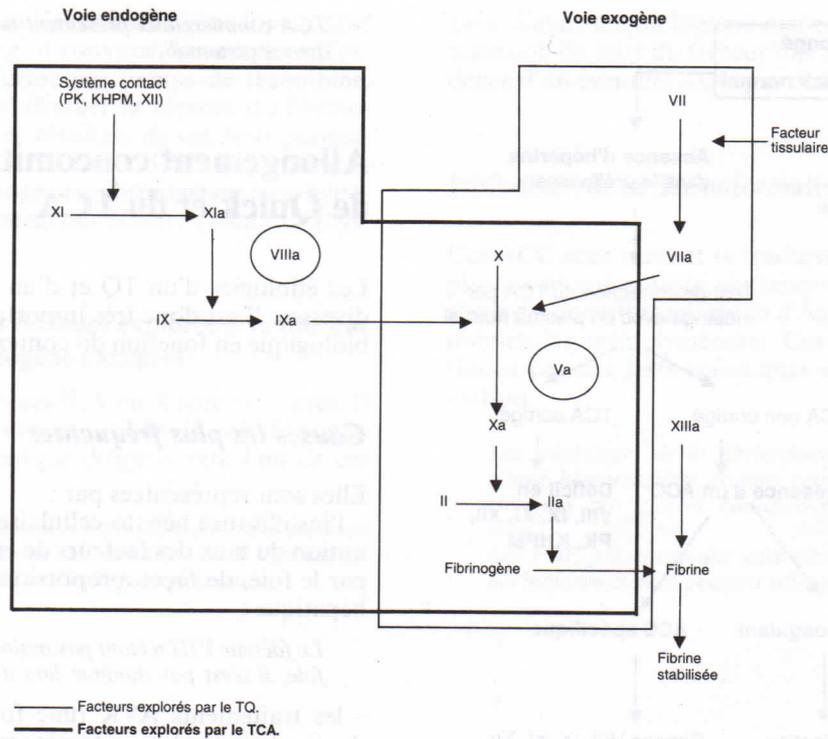


Figure 2 Facteurs de la coagulation explorés par le TQ et par le TCA.

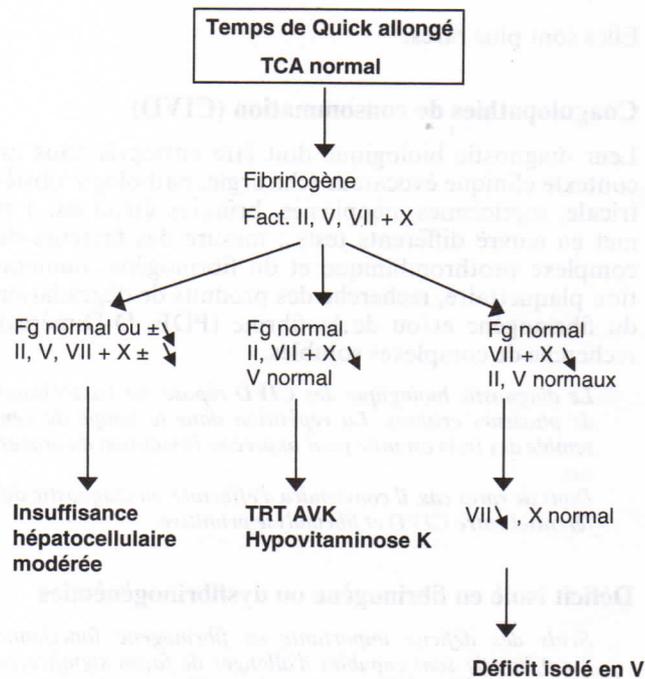


Figure 3 Conduite diagnostique devant un allongement isolé du TQ.

Allongement isolé du TCA

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté recalcifié en présence de phospholipides et d'un activateur du système contact de la coagulation.

Le TCA explore les facteurs « contact » (kininogène de haut poids moléculaire, prékallicroïne, facteurs XII, XI), les facteurs IX, VIII, V, X, II et le fibrinogène (fig. 2). Il est exprimé en secondes ou sous forme d'un rapport malade/témoin. Sa valeur usuelle se situe autour de 30 secondes. Un TCA significativement allongé de façon isolée doit faire envisager (fig. 4) :

- La présence d'HNF (d'origine thérapeutique ou par contamination accidentelle du prélèvement), qui peut être confirmée par un allongement du temps de thrombine (explorant la fibrinoformation) et la mesure de l'héparinémie (dosage des fractions actives d'héparine circulante).

Les HBPM n'allongent le TCA que très modérément et de façon inconstante aux doses thérapeutiques usuelles. Le TCA n'est donc pas adapté à la surveillance biologique des HBPM, si ce n'est pour dépister un éventuel surdosage.

- Un déficit isolé en l'un des facteurs spécifiquement explorés par le TCA : la mesure spécifique de chacun des facteurs permet de préciser le diagnostic. En présence

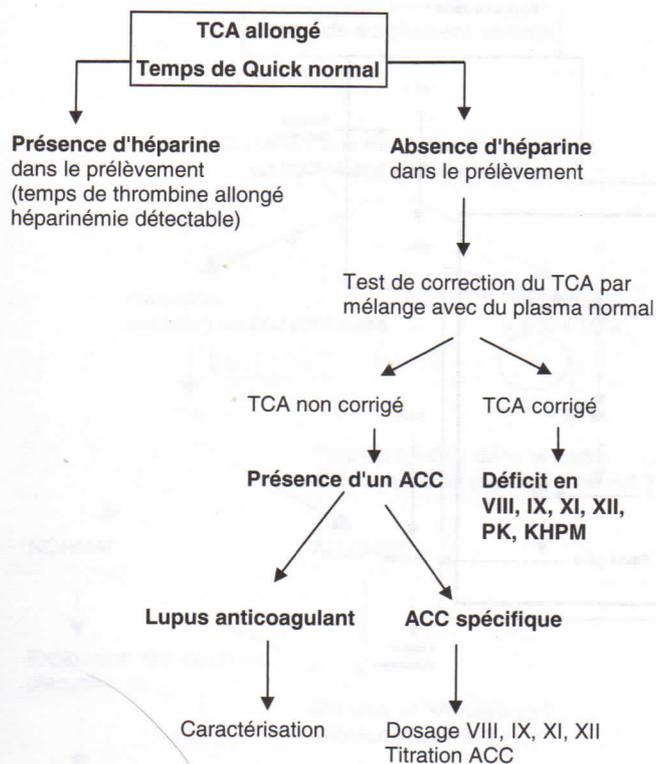


Figure 4 Conduite diagnostique devant un allongement isolé du TCA.

d'une diminution du facteur VIII et dans un contexte clinique évocateur, l'exploration du facteur Willebrand doit être entreprise.

La mesure des facteurs VIII, IX et XI suffit à dépister un risque hémorragique. Les déficits même majeurs en facteur XII, kininogène de haut poids moléculaire, et prékallitrène sont asymptomatiques.

• La présence d'inhibiteurs acquis de la coagulation : anticoagulants circulants (ACC). Les ACC peuvent être de deux types : lupus anticoagulant ou, plus rarement, ACC de l'un des facteurs de la voie endogène, dont l'exemple typique est l'anti-VIII développé par un hémophile polytransfusé.

Ces ACC sont détectés sur un allongement plus ou moins prononcé du TCA accompagné d'un temps de thrombine normal, permettant d'éliminer une anomalie de la fibrinoformation. Il convient ensuite de les caractériser par des tests appropriés, entrepris selon une démarche diagnostique codifiée, s'effectuant en plusieurs étapes.

Le diagnostic différentiel entre lupus anticoagulant et ACC spécifique d'un facteur est important à réaliser, dans la mesure où ces auto-Ac sont associés à des manifestations cliniques différentes : les lupus anticoagulant sont associés à une augmentation du risque thrombotique, les ACC spécifiques à celle d'un risque hémorragique.

Selon leur composition qualitative et quantitative, les réactifs

TCA commerciaux présentent une sensibilité variable à ces diverses anomalies.

Allongement concomitant du temps de Quick et du TCA

Les étiologies d'un TQ et d'un TCA allongés sont très diverses. Il est donc très important d'interpréter le bilan biologique en fonction du contexte clinique.

Causes les plus fréquentes

Elles sont représentées par :

– l'insuffisance hépato-cellulaire, qui entraîne une diminution du taux des facteurs de la coagulation synthétisés par le foie, de façon proportionnelle au degré d'atteinte hépatique ;

Le facteur VIII n'étant pas majoritairement synthétisé par le foie, il n'est pas diminué lors d'une insuffisance hépatique.

– les traitements AVK (une fois passée la phase d'induction) ou une hypovitaminose K pathologique.

Dans ces deux situations, l'allongement du TQ est prédominant et s'accompagne d'un abaissement des facteurs du complexe prothrombinique vitamine K dépendants (II, VII + X).

Autres causes

Elles sont plus rares.

Coagulopathies de consommation (CIVD)

Leur diagnostic biologique doit être entrepris dans un contexte clinique évocateur (chirurgie, pathologie obstétricale, septicémies, néoplasies, brûlures étendues...) et met en œuvre différents tests : mesure des facteurs du complexe prothrombinique et du fibrinogène, numération plaquettaire, recherche des produits de dégradation du fibrinogène et/ou de la fibrine (PDF, D-Dimères), recherche de complexes solubles.

Le diagnostic biologique des CIVD repose sur l'association de plusieurs critères. La répétition dans le temps de l'ensemble des tests est utile pour apprécier l'évolution du processus.

Dans de rares cas, il conviendra d'effectuer un diagnostic différentiel entre CIVD et fibrinolyse primitive.

Déficit isolé en fibrinogène ou dysfibrinogénémies

Seuls des déficits importants en fibrinogène fonctionnel (< 0,70 g/l) sont capables d'allonger de façon significative le TQ et le TCA. À l'inverse, une hyperfibrinogénémie importante (≥ 7 g/l) peut entraîner un allongement de ces tests, du fait de l'effet antithrombine du fibrinogène. Dans ces contextes, c'est le TCA qui est le plus souvent perturbé.

Devant une diminution isolée du fibrinogène fonctionnel par technique coagulante, il convient de compléter l'exploration de la fibrinoformation (temps de thrombine, temps de reptilase) et d'effectuer la mesure du fibrinogène immunologique. Les résultats de ces tests permettent de différencier les très rares déficits quantitatifs constitutionnels en fibrinogène (afibrinogénémie ou hypofibrinogénémie congénitales) des déficits qualitatifs (dysfibrinogénémies).

Déficit isolé en l'un des facteurs explorés à la fois par le TQ et le TCA (fibrinogène excepté)

Les déficits isolés en facteurs II, V ou X sont très rares. Il peut s'agir soit de déficits constitutionnels, soit d'anomalies acquises (ACC spécifique dirigé contre l'un de ces facteurs).

Qu'il s'agisse d'une anomalie constitutionnelle ou d'une anomalie acquise, les déficits en facteurs II, V ou X sont exceptionnels et sont associés à un risque hémorragique.

Leur diagnostic biologique met en œuvre, outre la détermination du taux du facteur mis en cause, la mise en évidence d'un éventuel ACC par des tests appropriés.

Inhibiteurs de la fibrinoformation

Ces ACC sont rares et se traduisent par un allongement plus ou moins marqué du temps de thrombine. Il peut s'agir d'Ac antithrombine ou d'Ac antifibrinogène, parmi lesquels les antipolymérase. Ces inhibiteurs sont caractérisés par des tests spécifiques explorant la fibrinoformation.

Les inhibiteurs de la fibrinoformation sont associés à un risque hémorragique et sont retrouvés dans des contextes cliniques particuliers (antipolymérase des dysglobulinémies).

Les PDF, présents à des taux très élevés, interfèrent avec la fibrinoformation et peuvent allonger le temps de thrombine.

Hémophilies

C. Biron, J.-F. Schved

Les hémophilies sont des anomalies constitutionnelles de la coagulation dont la caractérisation est triple :

- clinique : syndrome hémorragique associant, dans la forme sévère, des hémarthroses des grosses articulations et des hématomes, notamment des hématomes profonds ;
- génétique : l'anomalie est héréditaire par transmission récessive liée au sexe (chromosome X), les garçons étant atteints et les filles conductrices ;
- biologique : elle est due à une absence ou à une anomalie du facteur VIII (hémophilie A) le plus souvent, ou du facteur IX (hémophilie B).

Données générales

L'hémophilie est la maladie hémorragique grave la plus fréquente. L'incidence de l'hémophilie A est de 1 pour 5 000 naissances d'enfants mâles, 1 pour 30 000 pour l'hémophilie B. L'hémophilie A représente 80 à 85 % des cas. Il y a environ 5 000 hémophiles en France.

La transmission génétique liée au sexe implique que les garçons soient atteints, les femmes étant conductrices et n'exprimant pas ou peu la maladie. L'hémophilie féminine est très exceptionnelle. Si la notion d'antécédents familiaux est classique, ils peuvent ne pas être retrouvés s'il y a eu une cascade de conductrices. D'autre part, l'hémophilie peut apparaître de façon sporadique (hémophilie *de novo*, 25 % des cas). Le conseil génétique, la détection des conductrices et le diagnostic prénatal précoce constituent trois éléments essentiels de la prise en charge des familles d'hémophiles.

Clinique

La présentation clinique est identique pour l'hémophilie A ou B. Les taux de facteur VIII ou IX définissent les formes cliniques de l'hémophilie. On parle d'hémophilie majeure quand le taux de facteur VIII coagulant (F VIIIc) ou de facteur IX coagulant (F IXc) est inférieur à 1% (ou 2%), d'hémophilie modérée lorsque le taux est de 1 (ou 2%) à 5%, et d'hémophilie mineure ou fruste si le taux est de 5 à 30%. La symptomatologie est différente selon l'intensité du déficit, la sévérité clinique étant, en principe, parallèle à la sévérité du déficit biologique. La révélation est d'autant plus précoce que la forme est sévère. Les hémorragies sont habituellement provoquées par des traumatismes minimes, retardées et répétitives. C'est la localisation du saignement qui en fait la gravité. L'évolution de la maladie est, en principe, identique au sein d'une même famille.

Dans la forme majeure

- Les hémarthroses (65 à 75 % des cas) se produisent vers l'âge de 1 an, à l'apprentissage de la marche, à l'occasion de petits traumatismes pouvant passer inaperçus. Les articulations le plus souvent touchées sont celles non protégées par les masses musculaires : genoux, coudes, chevilles surtout, épaule, hanche et poignet. La gravité des hémarthroses tient à leur caractère récidivant. Elles aboutissent progressivement à la destruction articulaire, entraînant une arthropathie hémophilique avec douleur et déformation articulaire, limitation fonctionnelle, amyotrophie, rétraction tendineuse, hyperplasie synoviale, lésions d'arthrose évoluée.

La qualité dans la prise en charge des patients doit actuellement éviter la constitution de cette arthropathie.

- Les hématomes (15%) sont provoqués le plus souvent, pouvant toucher tous les territoires. Ils peuvent être minimes, superficiels et spontanément résolutifs, mais leur répétition peut entraîner une anémie. Ce sont surtout les hématomes profonds qui sont graves et parfois même dangereux, soit par leur volume, soit par leur localisation, entraînant un risque de rétraction tendineuse, de compression nerveuse, vasculaire ou respiratoire. C'est le cas au niveau du plancher buccal, de la région rétro-orbitaire, de l'avant-bras (paralysie du médian, syndrome de Volkmann), de la fesse (paralysie sciatique), de la région psoas-iliaque (cruralgie), du creux axillaire (plexus brachial et artère humérale).
- Les hémorragies intracrâniennes sont rares mais peuvent être graves lors d'un traumatisme obstétrical. Habituellement, les hémorragies n'apparaissent qu'après le 6^e mois.
- Les autres manifestations hémorragiques peuvent être des saignements digestifs, des hématuries. Les épistaxis ou les gingivorragies sont moins spécifiques et plus rares. Les saignements peropératoires peuvent être dramatiques chez l'hémophile méconnu (plus fréquemment hémophilie modérée ou mineure).

Dans les formes modérées ou mineures

Le tableau hémorragique est le plus souvent atypique, plus discret, révélé dans une situation à risque hémorragique (interventions chirurgicales, traumatismes). En l'absence de telles circonstances, le diagnostic peut n'être établi qu'à l'âge adulte, parfois tardivement.

Cas particulier

Chez les conductrices à faible taux de F VIII, une symptomatologie associant des ménorragies et une tendance aux ecchymoses est fréquemment retrouvée.

Biologie

Diagnostic positif d'hémophilie

Souvent, le bilan d'hémostase permet de suspecter le diagnostic devant un allongement isolé du TCA (le temps de saignement, la numération des plaquettes, le temps de Quick, le temps de thrombine sont normaux). Le diagnostic est affirmé par le dosage spécifique des F VIIIc et F IXc. Ce dosage permet de différencier l'hémophilie A et l'hémophilie B, de faire le diagnostic de sévérité et d'établir le pronostic à long terme.

La méthode la plus utilisée pour doser le F VIIIc ou le F IXc est une méthode chronométrique, en un temps, dérivée du TCA avec un plasma déficient en F VIII ou en F IX.

Recherche d'un inhibiteur (anticoagulant circulant, ACC)

Le diagnostic d'hémophilie posé, il faut surveiller régulièrement l'apparition d'Ac anti-F VIII ou anti-F IX chez les hémophiles substitués.

La recherche doit se faire par une méthode de dosage du F VIIIc résiduel. La puissance de l'inhibiteur est exprimée en unités Bethesda, 1 unité étant la quantité d'anticoagulant par ml neutralisant 50% du F VIII apporté par un plasma témoin. L'inverse de la dilution pour laquelle l'activité résiduelle est de 50% donne le nombre d'unités Bethesda.

Cependant, certains hémophiles peuvent avoir des inhibiteurs de titre faible, entraînant une diminution de la demi-vie du F VIII substitué et non mis en évidence par cette méthode.

Récupération et demi-vie du F VIII ou du F IX injecté

C'est la meilleure technique pour dépister ou confirmer un inhibiteur de titre faible. Elle fournit aussi une notion importante sur le plan thérapeutique, permettant d'adapter au mieux la posologie et le rythme de substitution.

• *Demi-vie* : temps au bout duquel il reste 50% du taux maximal de F VIII ou IX circulant après une perfusion d'une quantité donnée de facteur antihémophilique.

• *Récupération* : cinétique du taux de F VIII ou IX circulant après une perfusion d'une quantité donnée. On dose le F VIIIc ou F IXc sur différents prélèvements pendant 24 heures (0, 10 min, 30 min, 1 heure, 3, 6, 12 et 24 heures).

Apport de la biologie moléculaire : dépistage des conductrices, diagnostic prénatal précoce

Les outils de biologie moléculaire ont permis d'aborder le diagnostic direct des hémophilies A et B sévères, c'est-à-dire l'étude sur l'ADN de la lésion responsable des hémophilies.

Pour l'hémophilie B, ce diagnostic direct est possible dans la majorité des cas. Pour l'hémophilie A, une inversion de l'intron 22 est responsable de 40% des anomalies moléculaires. La mise en évidence d'autres anomalies moléculaires n'est en revanche effectuée que par un petit nombre d'équipes de recherche.

Pour pouvoir faire bénéficier les familles de ce diagnostic direct, il est donc indispensable de pouvoir étudier les femmes avant toute grossesse et en dehors de toute situation d'urgence.

Lorsqu'un diagnostic d'hémophilie est porté, une information complète sur la maladie concernant les possibilités thérapeutiques doit être donnée. Une étude familiale systématique doit être conduite et un arbre généalogique établi pour dépister les autres hémophiles et surtout les conductrices.

• *Conductrices obligatoires* : filles d'hémophiles, mère de deux enfants hémophiles ou mère d'un enfant hémophile avec

des hémophiles dans la parenté maternelle.

• *Conductrices potentielles : femmes de la famille maternelle, la mère d'un seul enfant hémophile (mutation d'un gamète maternel).*

• Pour le dépistage des conductrices potentielles, il est possible d'évaluer le rapport entre l'activité coagulante du F VIII et le dosage antigénique du facteur Willebrand (en dehors de toute grossesse et contrôlés sur trois prélèvements différents). Mais on ne peut détecter que les deux tiers des conductrices en raison du phénomène de lyonisation.

La lyonisation est l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X aux premiers stades de l'embryogénèse. En principe, les conductrices ont 50 % de F VIII par rapport à une femme normale. Si les cellules où le chromosome X anormal et inactif sont prépondérantes, le phénotype est impossible à distinguer du phénotype normal.

Actuellement, le statut des conductrices doit être abordé par l'étude de l'ADN. L'ADN de l'hémophile et des différents membres de la famille est extrait à partir de leucocytes du sang périphérique sur simple prélèvement veineux. L'analyse de l'ADN permet d'identifier une anomalie moléculaire (diagnostic direct) ou un marqueur (microsatellites) informatif (diagnostic indirect). Dans ce dernier cas, il est impossible de donner un résultat fiable à 100 % à cause du risque de recombinaison génique entre le marqueur utilisé et la mutation délétère. En cas d'hémophilie A sévère, les inversions du gène du F VIII sont détectées dans 45 % des cas. En cas de négativité ou en cas d'hémophilie A modérée, il faut faire appel à l'analyse indirecte du fait de la rareté des délétions et de la difficulté de détecter les mutations ponctuelles.

En cas d'hémophilie B, la détection directe de l'anomalie moléculaire met en évidence la mutation dans 95 % des cas.

• On doit proposer aux conductrices un diagnostic prénatal précoce pour les formes sévères. La détermination du sexe et le diagnostic d'hémophilie chez le fœtus sont possibles par obtention d'ADN du fœtus à partir de cellules trophoblastiques (biopsie de villosités choriales) à la dixième semaine d'aménorrhée (SA), de ponction de liquide amniotique vers 16 SA ou de ponction de sang du cordon à 20 SA.

Diagnostic différentiel

Hémophilie A

• Devant un syndrome hémorragique avec TCA allongé et temps de Quick normal, la maladie de Willebrand doit être évoquée. Il s'agit de la maladie hémorragique la plus fréquente (1 % de la population), transmise sur le mode autosomique dominant, touchant donc aussi les filles. Le dosage du facteur Willebrand est systématique devant toute baisse de F VIIIc. Le temps de saignement est classiquement allongé dans la maladie de Willebrand, pas dans l'hémophilie. Cependant, il existe des maladies de Willebrand à temps de saignement normal.

• Un autre diagnostic à évoquer devant une diminution du F VIIIc est un ACC anti-F VIII acquis. Cette anomalie se rencontre lors de maladies auto-immunes, dans le postpartum, ou lors de certains traitements antibiotiques. Parfois, on ne retrouve pas d'étiologie. L'interrogatoire ne décèle pas d'antécédents familiaux, l'histoire hémorragique est récente et les tests biologiques mettent en évidence la présence d'un inhibiteur du F VIII dans le plasma (mélange plasma témoin/plasma malade).

• Devant un allongement du TCA, on peut évoquer un déficit en F XI. Le diagnostic est porté par le dosage spécifique du facteur. Les manifestations cliniques associées au déficit en F XI sont hétérogènes, sans corrélation avec le taux biologique du facteur.

Hémophilie B

• Dans l'avitaminose K, les autres facteurs vitamine K dépendants (II, VII, X) sont diminués, le facteur V est normal. Le contexte étiologique (médicament, cholestase, malabsorption) est évocateur.

• Dans l'insuffisance hépatocellulaire, la plupart des facteurs de l'hémostase sont diminués et les anomalies sont souvent associées, complexes et multifactorielles dans un contexte clinique évocateur.

Autres anomalies responsables d'un allongement du TCA

Les déficits en F XII, en prékallitrène et en kininogène de haut poids moléculaire, les ACC de type lupique, allongent le TCA, mais ces anomalies ne sont pas hémorragipares.

Traitement

Prise en charge du patient et de sa famille

Le traitement d'un patient hémophile repose sur la prise en charge globale de l'hémophile mais aussi de sa famille. Pour chaque patient, le problème médical doit être évalué régulièrement par une équipe pluridisciplinaire (hématologues, rhumatologues, chirurgiens, infectiologues, hépatologues), et les aspects sociaux et psychologiques ne doivent pas être négligés. Il est important d'établir une carte d'hémophile, que le patient aura en permanence sur lui avec les coordonnées du centre de traitement, les médecins responsables et les principales informations médicales (type d'hémophilie, recherche d'ACC, produit transfusé). Elle mentionnera aussi des règles de conduite précises : interdiction d'injections IM, interdiction de certains médicaments ayant une action sur l'hémostase, prévention dentaire, vaccinations, compression digitale continue d'au moins 10 à 15 minutes plus pansement compressif pendant 24 heures, après toute ponction veineuse.

Traitement des hémorragies

Trois principes sont importants :

- substituer le plus tôt possible ;
- pas de geste intempestif : substituer et immobiliser ;
- pas de geste invasif sans traitement substitutif préalable.

Traitement local

Le traitement local est employé dans toutes les situations où cela est possible avec compression (éventuellement utilisation d'hémostatiques). Dans la chirurgie dentaire, des gouttières de compression en résine sont fréquemment utilisées et maintenues en place 8 jours, pouvant dispenser d'un traitement substitutif. Pour les hémarthroses, il est déconseillé de les ponctionner (en dehors de la hanche et des compressions extrêmes). Si la ponction est nécessaire, elle doit toujours être faite après substitution.

Traitement général

Le traitement général de l'hémophilie sévère et modérée est le traitement substitutif (curatif mais aussi préventif lors d'interventions chirurgicales qui représentent un risque hémorragique majeur).

— Les facteurs antihémophiliques (FAH)

Les FAH sont soit obtenus à partir des fractions coagulantes extraites d'un pool de plasma humain purifié, soit d'origine recombinante. Leur concentration est exprimée en unités internationales (rapportées au taux de facteur dans le plasma humain normal frais qui, par définition, contient 1 unité/ml de FAH). Le nombre d'unités de FAH par mg de protéine (correspondant à l'activité spécifique) est lié au degré de pureté. On définit des produits de pureté intermédiaire (1 à 50 UI/mg), de haute pureté (50 à 150 UI/mg) et de très haute pureté (150 à 3 000 UI/mg). Les facteurs recombinants et les immunopurifiés de très haute pureté nécessitent un stabilisant, l'albumine humaine, qui ramène leur activité spécifique de 5 à 15 UI/mg.

Pour les dérivés plasmatiques, l'inactivation virale s'effectue soit par la technique solvant-détergent (SD), soit par chauffage (pasteurisation), soit par nanofiltration. Le procédé SD n'est actif que sur les virus à enveloppe lipidique (hépatite B, C, VIH). La sécurité vis-à-vis des virus nus (hépatite A, parvovirus B19) reste insuffisante. Pour les produits recombinants, le risque de transmission de virus humain est quasi nul (limité au risque potentiel de l'albumine humaine).

Produits disponibles, règles de prescription

- Pour l'hémophilie A :
 - produits recombinants : Recombinate[®], Bioclata[®], Helixate[®], Kogenate[®] ;
 - produits plasmatiques : immunopurifiés (Hemofil M[®]) ou purifiés par chromatographie (facteur VIII LFB[®]).

La dose à injecter est calculée en fonction de l'augmentation souhaitée et donc du symptôme hémorragique (tabl. I).

TABLEAU I Schéma thérapeutique pour l'hémophilie A et B en fonction du symptôme hémorragique.

	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Taux de FVIII souhaité	Quantité de FVIII à perfuser	Taux de FIX souhaité	Quantité de FIX à perfuser
Hémorragie modérée (hémarthrose précoce, hématome, gingivorragies...)	30 %	20-30 U/kg	30 %	20-30 U/kg
Hémorragie sévère (hémarthrose importante)	50 %	30-50 U/kg	50 %	40-70 U/kg
Hémorragie grave (hématome intracrânien, traumatisme violent, chirurgie)	100 %	50 U/kg	100 %	60-70 U/kg

NB : Pour l'hémorragie grave, il est nécessaire de maintenir ces taux plusieurs semaines. Dans les autres cas, la répétition des injections est rarement nécessaire.

Dose de F VIII à injecter = poids (en kg) × augmentation souhaitée (%) / 2.

En règle, la perfusion d'1 unité de F VIII/kg augmente le taux de facteur VIII circulant de 2 %. Si nécessaire, les injections peuvent être répétées 2 à 3 fois par jour en fonction de la demi-vie du produit (8 à 12 h).

- Pour l'hémophilie B :
 - produits immunopurifiés : Mononine[®] ;
 - produits purifiés par chromatographie : facteur IX LBR[®] ;
 - produit recombinant : Bénéfix[®].

Dose de F IX à injecter = poids (en kg) × augmentation souhaitée (%).

En règle, la perfusion d'1 unité de F IX/kg de poids augmente le taux de facteur IX circulant de 1 à 1,5 %. La demi-vie du produit étant plus longue (18 à 24 h), on peut ne passer le produit qu'une fois par jour, deux fois éventuellement si la situation est grave.

Produits à utiliser

Il n'y a pas de critère pour considérer qu'un des produits soit plus efficace que les autres. Les produits les plus sûrs au niveau virologique sont les produits recombinants, et un hémophile naïf sera préférentiellement traité par un recombinant. Un doute persiste sur la fréquence d'apparition d'ACC avec ces produits. L'hémophile connu a un carnet d'hémophilie et il faut impérativement utiliser le produit avec lequel il est substitué régulièrement. Seules une urgence extrême et la non-

disponibilité du produit habituel conduisent à utiliser le traitement le plus rapidement accessible.

Dans tous les cas, il faut tenir à jour le carnet d'hémophilie et rechercher la présence d'anticoagulant circulant tous les 3 mois au minimum.

Traitement prophylactique

Ce protocole thérapeutique a pour but de maintenir en permanence un taux de F VIIIc ou de F IXc suffisant pour éviter la complication la plus grave sur le plan fonctionnel, c'est-à-dire l'arthropathie, par perfusion régulière (3 fois par semaine pour le F VIII, 2 fois pour le F IX). Les indications et les modalités de ce type de traitement relèvent des centres de traitement des hémophiles. Cette prophylaxie peut être proposée temporairement devant la survenue trop fréquente d'accidents hémorragiques sur une même articulation. L'autre possibilité est la prophylaxie systématique de l'enfance à l'adolescence, attitude ne faisant pas actuellement l'objet d'un consensus en France.

— Traitement des patients avec ACC (en dehors des FAH)

Le traitement des accidents mettant en jeu le pronostic vital chez l'hémophile avec inhibiteur de titre élevé repose sur :

- le facteur VIII porcin (Hyate C®) : il nécessite une surveillance étroite des taux d'inhibiteurs anti-VIII humain et porcin avec adaptation du traitement en fonction des résultats. La tolérance clinique de ce produit est variable, avec parfois des réactions anaphylactiques, et des thrombopénies ;
- l'immuno-absorption des IgG sur colonnes de protéine A ;
- les facteurs du complexe prothrombinique activés (Feiba®, Autoplex®) ou le facteur VII activé d'origine plasmatisque (Acset®) ou recombinante (Novoseven®). Le maniement de ces produits est délicat car il comporte un risque thrombogène.

Depuis plusieurs années, des protocoles d'induction de tolérance immune (traitement régulier par du FAH) sont évalués. Les problèmes encore discutés restent le coût, étant donné les quantités de produits utilisés, et la poursuite ou non d'un traitement prophylactique.

Desmopressine ou DDAVP (Minirin®)

Ce produit peut être utilisé chez les hémophiles modérés pour des interventions peu hémorragiques. La DDAVP induit une augmentation transitoire de l'ordre de 5 à 6 heures du F VIIIc et du facteur Willebrand avec un taux maximal obtenu en 30 à 60 minutes.

Le mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé. La desmopressine entraîne la libération des multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand stockés dans la cellule endothéliale. Le taux de F VIIIc circulants augmente, sans que le mécanisme en soit connu. En l'absence de contre-indications cardiovasculaires, la posologie habituelle est de 0,3 µg/kg/IV lent, toutes les 12 à 24 heures pendant 48 heu-

res à 72 heures. Les injections ne doivent pas être trop rapprochées à cause du phénomène de tachyphylaxie (grandes variations interindividuelles). L'évaluation de l'efficacité de ce traitement doit se faire au minimum une semaine avant une intervention programmée pour évaluer la capacité de « réponse » du patient et permettre la reconstitution des réserves de la cellule endothéliale. La forme intranasale de desmopressine (Octim®) permet le traitement à domicile des épisodes hémorragiques mineurs.

Complications

Complications orthopédiques

Elles sont articulaires et musculaires.

Complications articulaires

La synovite chronique est la conséquence de l'hémorragie qui siège au niveau de la membrane synoviale. À la phase précoce, l'aspect est hypertrophique et angiomateux, puis la synoviale devient fibreuse et cloisonnée. Une dégénérescence de l'os sous-chondral et du cartilage apparaît progressivement, se traduisant par des douleurs, une déformation et une limitation articulaire. L'apparition de pseudotumeurs au niveau du fémur ou du tibia aggrave encore le tableau avec un risque de nécrose par compression de l'os ou du muscle voisin.

Complications musculaires

Les problèmes rencontrés sont l'amyotrophie et les adhérences. Pour prévenir les saignements et lutter contre les conséquences musculaires, il faut favoriser le développement d'une activité sportive non violente (natation, vélo, marche) afin de protéger l'articulation en développant la musculature. Bien sûr, il faut éduquer la famille et l'enfant pour que le traitement substitutif soit effectué le plus précocement possible (auto-injection à domicile).

Complications hématologiques

Ce sont les inhibiteurs. L'administration de FAH chez les hémophiles peut induire l'apparition d'Ac contre la protéine. Souvent, ces Ac ne sont pas neutralisants et sont donc sans conséquence clinique. Parfois, un Ac neutralisant se développe. Le taux de cet inhibiteur peut rester faible ou même disparaître spontanément, il est alors sans conséquence sur l'efficacité du traitement substitutif (faible répondeur). En revanche, le titre de l'ACC peut augmenter (fort répondeur). Ces inhibiteurs de type forts répondeurs posent des problèmes thérapeutiques réels, les FAH devenant inefficaces. En présence d'un ACC, deux questions se posent.

S'agit-il d'un faible ou fort répondeur ?

• Faible répondeur : ACC toujours inférieur à 5-10 U Bethesda ; réponse anamnesticque faible ou inexistante. Les accidents hémorragiques pourront être traités par des FAH avec des doses augmentées.

• Fort répondeur : ACC supérieur à 10 U Bethesda ; réponse anamnesticque systématique après injection de FAH. Le FAH sera inefficace.

L'ACC est-il transitoire ou permanent ?

Un inhibiteur est transitoire s'il ne réapparaît pas malgré un traitement par du FAH pendant plusieurs mois ou années.

En 1992, en France, des ACC étaient retrouvés chez 13 % des hémophiles A majeurs, dont 82 % forts répondeurs, excep-

tionnellement chez des hémophiles modérés (0,2 % pour l'hémophilie A).

Complications infectieuses

Les infections virales ont été au premier plan des complications chez l'hémophile. Les vaccinations contre l'hépatite A, l'hépatite B, sont recommandées et permettent une protection efficace. Le virus de l'hépatite C a contaminé de 80 à 100 % des sujets, suivant les pays. La moitié ont développé une hépatite chronique et le risque d'hépatocarcinome est accru. Jusqu'en 1985, un tiers des hémophiles ont été contaminés par le VIH, avec une fréquente coinfection par le VHC. Depuis 1985, aucun cas de contamination par le VIH ou le VHC n'a été rapporté.

Maladie de Willebrand

E. Fressinaud

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. Elle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur Willebrand (vWF, *von Willebrand factor*), protéine multimérique qui a deux fonctions dans l'hémostase : permettre les interactions des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée et assurer le transport et la protection dans le plasma du facteur VIII (F VIII). L'anomalie rentre donc à la fois sur l'hémostase primaire et sur la coagulation. La maladie de Willebrand est très hétérogène dans son expression clinique, phénotypique et génotypique. La caractérisation précise de la maladie (type et du sous-type) est importante pour guider la thérapie.

Facteur Willebrand

Le vWF est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, présente dans le plasma, les plaquettes, l'endothélium et le sous-endothélium vasculaires. Il est composé de multimères de masse moléculaire de 500 à plus de 15 000 kd, formés de sous-unités identiques de 270 kd. Le gène du vWF est localisé sur le chromosome 12. C'est un très grand gène de 52 exons. L'ARN messager correspondant code pour un précurseur, le préprovWF, comprenant un peptide signal, un propeptide (encore appelé Ag Willebrand II) et la sous-unité mature. Le préprovWF contient quatre types de domaines (A à D) répétés de 2 à 5 fois. Après clivage du peptide signal, le provWF subit plusieurs étapes de maturation, comprenant une dimérisation, une polymérisation, une glycosylation et le clivage du propeptide.

Dans les cellules endothéliales, la sous-unité est stockée au niveau de granules spécifiques appelés corps de Weibel-Palade. Dans les plaquettes, le vWF est stocké dans les granules α .

Le vWF a deux fonctions essentielles dans l'hémostase. La première est de permettre le transport du F VIII dans le sang circulant et d'assurer la stabilité de son activité coagulante, très labile. La seconde fonction du vWF est de former, grâce à des sites de liaisons spécifiques, un pont moléculaire, d'une part, entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée, permettant l'adhésion plaquettaire, et, d'autre part, entre les plaquettes elles-mêmes, permettant l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus.

Les polymères de haut poids moléculaire sont très importants pour la fonction d'adhésion du vWF.

Les sous-unités de vWF sont glycosylées et très riches en cystéine, en particulier dans les régions N et C-terminales. Dans la région centrale (domaine A), les cystéines sont beaucoup plus rares, mais permettent la formation de deux boucles identiques au niveau des domaines A1 et A3. La région A2 ne comprend pas de structure en boucle, mais, à ce niveau, existe un site physiologique de protéolyse.

Plusieurs domaines fonctionnels sont localisés au niveau de la sous-unité de vWF. Il existe, en particulier, un domaine de liaison au F VIII situé au niveau de la partie N-terminale, deux domaines de liaison pour le collagène identifiés au niveau des domaines A1 et A3, un domaine de liaison du vWF à la GPIb plaquettaire, primordial pour sa fonction, situé au niveau du domaine A1, et, enfin, un site de liaison pour la GPIIb/IIIa plaquettaire, localisé au niveau de la partie C-terminale.

Génétique

La transmission génétique est autosomale. Le plus souvent, elle est dominante et les patients ont alors 50 % de risque de transmettre la maladie à leurs enfants. Chez les patients qui ont une forme grave (type 3), de transmission récessive, les sujets sont homozygotes ou hétérozygotes composites : il est parfois malaisé de confirmer biologiquement que les parents sont hétérozygotes, leur déficit en vWF pouvant être très discret. Chez certains variants moléculaires, la transmission paraît également récessive. La prévalence de la maladie est estimée entre 0,57 à 1,15 %, encore que certains hétérozygotes soient asymptomatiques.

Manifestations cliniques

La maladie de Willebrand est surtout caractérisée, comme dans toutes les anomalies de l'hémostase primaire, par des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies, hémorragies gastro-intestinales, méno-métrorragies...) et cutanées (ecchymoses), spontanées ou provoquées par un traumatisme minime.

Chez les enfants, les hémorragies amygdaliennes spontanées, parfois profuses, sont caractéristiques.

À l'inverse de l'hémophilie, les hématomes sous-cutanés profonds ou intramusculaires sont rares et les hémarthroses, les hémorragies rétropéritonéales ou intra-abdominales ne s'observent que dans les formes graves. Le syndrome hémorragique peut être pratiquement absent dans les formes modérées, ou particulièrement sévère dans les formes graves (type 3).

Dans une même famille, l'intensité de la maladie peut différer d'un sujet à l'autre.

Le vWF est une protéine de l'inflammation et son taux augmente dans différentes situations : infection, période postopératoire... Le diagnostic peut alors être difficile et les patients doivent être étudiés à plusieurs reprises. Le stress, la grossesse, le traitement œstroprogestatif élèvent le taux de vWF. Chez les femmes présentant une forme fruste, le taux de vWF est normalisé lors de la grossesse mais peut rechuter rapidement dans le post-partum, ce qui explique les hémorragies différées, 7 à 10 jours après l'accouchement. Cependant, dans la forme grave ou chez les variants moléculaires, les taux de vWF restent abaissés pendant la grossesse.

Exploration biologique

L'exploration biologique doit permettre d'affirmer le diagnostic et de préciser le type et le sous-type de l'affection.

La reconnaissance de la forme grave de la maladie de Willebrand (type 3) ne pose pas de problème diagnostique mais celle des formes frustes (type 1 et quelques types 2) peut être difficile du fait de l'élévation des taux de vWF et de F VIII dans différentes situations (stress, exercice, inflammation, grossesse...). Elle peut aussi être difficile chez les sujets de groupe sanguin O, qui ont un taux de vWF plus faible que ceux d'autres groupes sanguins. Ce sont la répétition des tests (tabl. I) et l'étude familiale qui permettront d'affirmer le diagnostic.

TABLEAU I Diagnostic biologique de la maladie de Willebrand.

Tests permettant d'établir le diagnostic

Temps de saignement*

TCA

Dosage du facteur VIII

Dosage du vWF Ag et du vWF RCo dans le plasma

Tests permettant de définir le type

Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (RIPA)

Étude de la répartition des multimères dans le plasma (et les plaquettes)

Dosage du vWF Ag et du vWF RCo dans les plaquettes

Étude de la liaison du vWF aux plaquettes

Étude de la liaison du vWF au facteur VIII

Analyse de l'ADN

* La numération des plaquettes est normale sauf dans le type 2B.

- Les tests de routine d'hémostase sont variablement perturbés :
 - le temps de saignement est souvent allongé, mais peut être normal dans les formes frustes et chez un variant moléculaire particulier (type 2N) ;
 - le TCA est allongé lorsqu'il existe un déficit important en F VIII.

Un des rôles du vWF étant d'assurer le transport du F VIII dans le plasma, le taux de F VIII peut donc refléter indirectement une anomalie du vWF. Cependant, les patients porteurs d'une anomalie quantitative fruste ou d'une anomalie qualitative (ne touchant pas la fonction de transport du F VIII, mais l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire) peuvent avoir un taux de F VIII normal ou subnormal.

Chez certains patients, le temps de saignement et le TCA peuvent être dans les limites de la normale ;

– la numération des plaquettes est habituellement normale, à l'exception des patients présentant un variant particulier (type 2B).

- Le dosage spécifique des activités biologiques du vWF :
 - le dosage immunologique du vWF (vWF Ag) est réalisé grâce à l'utilisation d'Ac spécifiques, le plus souvent par technique immuno-enzymatique (ELISA). La distribution des taux de vWF Ag chez les sujets normaux est large, 50 à 200 % : le taux augmente avec l'âge, il est plus faible chez les sujets de groupe sanguin O, ce qui rend le diagnostic difficile dans les formes frustes ;
 - l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (vWF RCo) est diminuée dans presque tous les

types de maladie de Willebrand, et son dosage est donc le critère de choix pour le diagnostic.

En présence de ristocétine, le vWF se fixe sur la GPIb plaquettaire et agglutine les plaquettes. L'activité vWF RCo est évaluée en utilisant des plaquettes d'un sujet normal fixées par le formaldéhyde, et des dilutions en série d'un plasma normal ou du plasma du patient en présence de ristocétine.

Le vWF RCo est indétectable dans les formes graves, parallèle au déficit en vWF Ag dans les anomalies quantitatives, et généralement notablement plus abaissé que le taux de vWF Ag dans les anomalies qualitatives. La distribution des valeurs normales est identique à celle du vWF Ag (50 à 200%), variant en particulier avec le groupe sanguin.

• D'autres tests réservés à des laboratoires spécialisés étudient la structure et la fonction du vWF et permettent de préciser le type et le sous-type de maladie de Willebrand (*tabl. II*) :

– l'étude de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (RIPA) est intéressante à différentes concentrations. À des concentrations de 1 à 1,5 mg/ml, la ristocétine induit l'agrégation plaquettaire d'un plasma riche en plaquettes chez les sujets normaux mais pas chez les sujets atteints de maladie de Willebrand grave. Cependant, chez certains variants, l'interaction du vWF avec la GPIb est au contraire anormalement augmentée, capable d'initier l'agrégation plaquettaire à une faible concentration de ristocétine (0,2 à 0,6 mg/ml), qui ne peut induire l'agrégation d'un plasma riche en plaquettes de sujets normaux ;

– la distribution des multimères du vWF est déterminée par électrophorèse du plasma dans un gel d'agarose contenant un agent dissociant afin de séparer les multimères, qui sont ensuite révélés par un Ac spécifique marqué. Une concentration diminuée de vWF avec une distribution normale des multimères (toutes les tailles sont représentées) correspond à une anomalie quantitative. La perte des multimères de haut poids moléculaire correspond à une anomalie qualitative (type 2). Dans

la forme grave (type 3), l'ensemble des multimères est indétectable ;

– le dosage du vWF intraplaquettaire ainsi que l'étude de sa composition multimérique peuvent être réalisés. Le taux de vWF peut être normal dans les plaquettes alors qu'il existe un déficit dans le plasma ;

– l'étude de la liaison du facteur Willebrand aux plaquettes, au collagène, au F VIII ne peut être réalisée que dans quelques laboratoires. La liaison du vWF aux plaquettes induite par la ristocétine peut permettre de discriminer parmi les patients de type 2 ceux qui ont une interaction augmentée avec la GPIb (type 2B) de ceux qui ont une interaction diminuée (type 2A). La liaison du vWF à du collagène insolubilisé peut également être étudiée. L'étude de la liaison du vWF au F VIII a permis d'individualiser un variant particulier, le type 2N, où il existe une diminution de l'affinité du vWF pour le F VIII, sans autre anomalie de la fonction du vWF ;

– enfin, l'analyse de l'ADN permettant la détection des défauts génétiques est réalisée par des laboratoires de recherche. Des mutations ont été caractérisées dans le gène de nombreux patients porteurs de différents types de maladie de Willebrand. Ces mutations sont répertoriées.

Classification

Trois grands types de maladie de Willebrand sont reconnus (*tabl. III*). Le type 1 correspond à un déficit quantitatif partiel en vWF et est de transmission autosomale dominante. Le type 2 regroupe les anomalies qualitatives du vWF, la plupart étant associées à un défaut de sa structure multimérique ; la transmission est autosomale dominante, sauf pour certains sous-types où elle est autosomale récessive. Le type 3 est caractérisé par une absence quasi complète de vWF dans le plasma et les compartiments cellulaires et est de transmission autosomale récessive.

Type 1

C'est le plus fréquent, regroupant 70 à 80% des patients atteints de maladie de Willebrand. Il est caractérisé par une réduction parallèle dans le plasma du vWF Ag et du vWF RCo (et du F VIII) et par une répartition normale des multimères qui ont une concentration diminuée (*tabl. III*). Plusieurs sous-types ont été individualisés en fonction du contenu plaquettaire en vWF. La reconnaissance de ces sous-types peut être utile sur le plan clinique et thérapeutique puisque, lorsque le contenu plaquettaire en vWF est normal, le syndrome hémorragique est plus discret et la réponse thérapeutique à la DDAVP toujours satisfaisante. Bien que le type 1 soit le plus fréquent, peu d'anomalies moléculaires ont été identifiées : mutations ponctuelles, délétion d'une base générant un codon de terminaison, ou défauts d'expression d'allèle.

TABLEAU II Les types de la maladie de Willebrand.

Type 1	Déficit partiel en facteur Willebrand
Type 2A	Anomalie qualitative du facteur Willebrand avec diminution de son affinité pour les plaquettes, associée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire
Type 2 M (M pour multimères)	Anomalie qualitative du facteur Willebrand avec diminution de son affinité pour les plaquettes, mais présence de multimères de haut poids moléculaire
Type 2B	Anomalie qualitative du facteur Willebrand avec augmentation de son affinité pour la glycoprotéine plaquettaire Ib
Type 2N (N pour « Normandie »)	Anomalie qualitative du facteur Willebrand avec diminution de son affinité pour le facteur VIII
Type 3	Déficit total en facteur Willebrand

TABLEAU III Diagnostic biologique des principaux types de maladie de Willebrand.

Test	Type 1	Type 3	Type 2A	Type 2B	Type 2N
TS	N ou allongé	Très allongé	Allongé	Allongé	N
F VIII	N ou ↘	↘↘	N ou ↘	N ou ↘	↘ ou ↘↘
vWF Ag	↘ ou ↘↘	Indélectable	N ou ↘	N ou ↘	N
vWF RCo	↘ ou ↘↘	Indélectable	↘↘	↘ ou ↘↘	N
RIPA	N ou ↘	Nulle	↘↘ ou nulle	↗↗ à faible dose	N
Multimères dans le plasma	Distribution normale	Indélectables	Absence des formes intermédiaires et de haut poids moléculaire	Absence des formes de haut poids moléculaire	N

N : normal.

RIPA : agrégation plaquettaire en présence de ristocétine.

Type 2

Il regroupe les anomalies qualitatives du vWF (tabl. II). Ces variants moléculaires sont dus soit à une anomalie d'interaction du vWF avec les plaquettes (types 2A, 2M, 2B), soit à une anomalie d'interaction du vWF avec le F VIII (type 2N).

- Le type 2A représente 10 % de tous les types de maladie de Willebrand et environ les trois quarts des variants de type 2. Le type 2A regroupe les variants qui présentent une diminution de l'affinité du vWF pour les plaquettes, liée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire. Il est caractérisé (tabl. III) par une transmission autosomale le plus souvent dominante, un allongement du temps de saignement et un taux de vWF RCo notablement plus abaissé que celui du vWF Ag, qui peut être normal. L'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine est très diminuée ou nulle. Les multimères de poids moléculaire intermédiaire et plus élevés sont absents dans le plasma, variables dans les plaquettes. Le stress ou la grossesse, qui augmentent le taux de synthèse du vWF, ne corrigent cependant pas l'anomalie de répartition des multimères dans le plasma, et les patients sont exposés aux saignements lors d'un accouchement ou en situation postchirurgicale. De même, le traitement par la DDAVP ne corrige pas toujours l'anomalie, même s'il augmente le taux de vWF Ag et raccourcit le temps de saignement.

- Le type 2B est plus rare, représentant environ 5 % de toutes les formes de maladie de Willebrand et 20 % des types 2. Le type 2B est défini par une augmentation d'affinité du vWF pour la GPIb plaquettaire. Il est caractérisé par un taux de vWF Ag normal ou peu diminué et un taux de vWF RCo modérément abaissé, par une agrégation en présence de faibles doses de ristocétine et, dans la grande majorité des cas, par l'absence des multimères de haut poids moléculaire dans le plasma mais non dans les plaquettes (tabl. III). En effet, le vWF de ces patients est capable de se lier à la GPIb plaquettaire sans modulateur aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, ce qui entraîne une adsorption des multimères de haut poids moléculaire sur les plaquettes et parfois une thrombopénie.

La thrombopénie persistante ou intermittente est souvent exacerbée par un syndrome inflammatoire, une grossesse ou un acte chirurgical. Elle peut aussi s'aggraver avec l'âge, ce qui peut être expliqué par une augmentation concomitante des taux de vWF. Bien que ceci soit controversé en raison de l'amélioration du syndrome hémorragique, le traitement par la DDAVP est contre-indiqué car il entraîne une thrombopénie.

La distinction entre maladie de Willebrand de type 2B et pseudo-maladie de Willebrand est difficile et réservée à des laboratoires hautement spécialisés. La pseudo-maladie de Willebrand, de transmission autosomale dominante, est une thrombopathie caractérisée par une augmentation de l'affinité de la GPIb plaquettaire pour le vWF. Les multimères de haut poids moléculaire se lient à la GPIb anormale, ce qui induit leur disparition du plasma et une thrombopénie modérée comme dans le type 2B de maladie de Willebrand. Il existe aussi une augmentation de la sensibilité du plasma riche en plaquettes à la ristocétine, se manifestant par une agrégation en présence de faibles doses. Le diagnostic est établi par l'étude spécifique de la liaison du vWF d'un plasma normal aux plaquettes du patient en présence de ristocétine. La distinction est essentielle du point de vue thérapeutique : la DDAVP ou les concentrés de vWF sont contre-indiqués dans la pseudo-maladie de Willebrand, pouvant induire une thrombopénie chez ces patients qui doivent être traités à l'aide de concentrés de plaquettes.

- Le type 2M est caractérisé par une diminution de l'interaction du vWF avec les plaquettes, non liée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire.

- Le type 2N correspond aux variants moléculaires avec diminution de l'affinité du vWF pour le F VIII (variant « Normandie »). Les patients n'ont aucune anomalie du temps de saignement, des taux normaux ou subnormaux de vWF Ag et vWF RCo, une répartition multimérique du vWF normale, mais présentent un allongement du TCA et un déficit modéré en F VIII (tabl. III). La transmission est autosomale récessive. L'étude de la liaison du vWF au F VIII met en évidence l'anomalie d'affinité ; le F VIII, qui n'est pas lié au vWF, a une demi-vie très

anormale ce qui explique son déficit. La distinction entre déficit constitutionnel en F VIII (hémophilie A) et maladie de Willebrand de type 2N peut être difficile. Seules la transmission génétique liée au sexe dans l'hémophilie A, autosomale dans le type 2N de la maladie de Willebrand, et l'étude de la liaison du F VIII au vWF du patient peuvent permettre de trancher.

La distinction entre hémophilie A et maladie de Willebrand de type 2N a une grande importance pour le conseil génétique et la thérapeutique. Dans l'hémophilie A, le déficit est corrigé par la DDAVP ou des concentrés de F VIII. Chez les variants 2N, la correction du F VIII obtenue par la DDAVP peut être brève ; de même les concentrés de F VIII sont peu efficaces, avec une durée de vie très courte du F VIII transfusé, et il faut utiliser les concentrés de vWF.

Type 3

C'est la forme grave de la maladie, caractérisée par une transmission autosomale récessive et des taux extrêmement bas ou indétectables de vWF (vWF Ag et vWF RCo) dans le plasma et les plaquettes. Il existe un déficit secondaire en F VIII, mais les taux restent mesurables, de l'ordre de 5 à 10% (tabl. III). Le type 3 est rare (1 à 5% de toutes les formes de maladie de Willebrand). Ces patients ne peuvent être traités par la DDAVP puisque leurs cellules endothéliales ne contiennent pas de vWF. Les anomalies moléculaires responsables peuvent être des délétions du gène plus ou moins complètes, des mutations non-sens, un défaut d'expression des deux allèles...

Traitement

Le but du traitement est de corriger les anomalies de l'hémostase primaire et de la coagulation, la correction du trouble de la coagulation étant beaucoup plus aisée que celle de l'hémostase primaire.

Il existe deux possibilités thérapeutiques majeures : la DDAVP et les concentrés plasmatiques de facteur Willebrand. Le choix dépend du type et de la gravité de la maladie, de la réponse à la DDAVP et enfin de la situation clinique, c'est-à-dire de l'importance du saignement et du temps pendant lequel il sera nécessaire de corriger l'anomalie de l'hémostase. Différentes méthodes particulières, dépendant du lieu de saignement, doivent être utilisées et sont souvent suffisantes (compression locale, méchage résorbable d'un épistaxis, utilisation d'une colle biologique après avulsion dentaire, administration d'œstroprogestatifs en cas de ménorragies abondantes...). Les inhibiteurs de la fibrinolyse comme l'acide tranexamique sont conseillés comme traitements d'appoint.

L'aspirine et ses dérivés doivent être proscrits et l'administration d'AINS sera limitée dans le temps.

DDAVP ou desmopressine (Minirin®)

Cet analogue synthétique de la vasopressine induit la libération du vWF à partir des cellules endothéliales, augmentant aussi le taux de vWF, mais aussi de F VIII dans la circulation. La réponse est rapide mais transitoire. Elle requiert que le patient synthétise un certain taux de vWF qualitativement normal, c'est-à-dire permettant les interactions des plaquettes avec la paroi vasculaire et la stabilisation du F VIII. Ainsi, la DDAVP ne peut pas être utilisée dans la maladie de Willebrand de type 3, où il n'y a pratiquement aucune synthèse de vWF. Elle est aussi inefficace dans la maladie de Willebrand de type 2, sauf chez certains patients de type 2A et 2M. Elle est controversée chez les variants de type 2B, pouvant induire une agrégation plaquettaire intravasculaire et exacerber la thrombopénie. La DDAVP est généralement efficace dans la maladie de Willebrand de type 1 mais il existe des exceptions.

Une étude de la réponse à la DDAVP doit être réalisée chez chaque patient lors du diagnostic.

La dose recommandée de DDAVP est de 0,3 µg/kg, diluée dans un petit volume de solution saline isotonique (50 ml), et injectée par voie intraveineuse en 30 minutes. Des dosages de F VIII et de vWF sont réalisés généralement avant, puis 1 heure, 4 (et parfois 8) heures après l'injection. Le temps de saignement est mesuré avant, puis 1 heure après.

L'augmentation du taux de F VIII à un taux supérieur ou égal à 50% et la correction du temps de saignement (mesurés 30 à 60 minutes après l'injection) constituent une réponse satisfaisante. Le taux de F VIII est multiplié en moyenne par 3 à 5 mais retourne à son taux de base en 4 à 6 heures ou plus lentement. Le taux de vWF est multiplié par 2 à 4. L'administration par voie intranasale en spray de DDAVP (Octim®) à la posologie de 300 µg paraît aussi efficace. Cette dernière forme est surtout indiquée pour le traitement à domicile des saignements menstruels ou des traumatismes mineurs. Les doses de DDAVP peuvent être répétées toutes les 12 à 24 heures, mais des injections fréquentes peuvent conduire à une tachyphylaxie. Chez les patients « répondeurs », la DDAVP est le traitement de choix d'un saignement spontané ou survenant après traumatisme minime. La DDAVP est aussi efficace pour prévenir le saignement lors d'avulsions dentaires ou de chirurgie mineure. Les effets secondaires sont rares, en dehors d'une vasodilatation modérée, qui ne se traduit souvent que par un flush facial. La survenue de céphalées, nausées, ou douleurs abdominales n'est pas fréquente. Il est recommandé d'utiliser la DDAVP avec prudence chez les patients à risque de thrombose, âgés, ou porteurs d'une pathologie cardiovasculaire. L'effet antidiurétique de la DDAVP peut aussi favoriser l'apparition d'une hyponatrémie en cas d'injections répétées : ce risque est rare chez les adultes, mais plus fréquent chez les enfants, ce qui justifie de les placer en restriction hydrique. Du fait de son absence de risque de transmission virale et de son faible coût, la DDAVP est le traitement de choix chez les patients bons répondeurs.

Concentrés plasmatiques de facteur Willebrand

Ils sont de très haute pureté, plus ou moins riches en F VIII et traités par solvant-détergent, ce qui élimine le risque de transmission de virus à enveloppe lipidique (VIH, virus des hépatites B et C), mais laisse persister un risque de transmission de virus nus (hépatite A, parvovirus...). Il est donc recommandé de vacciner ces patients contre l'hépatite A, mais aussi contre l'hépatite B puisqu'ils sont aussi exposés à recevoir des produits sanguins labiles. Les concentrés plasmatiques de vWF sont efficaces dans tous les types de maladie de Willebrand, mais, du fait du risque résiduel de transmission virale et de leur coût très élevé, ils doivent être réservés aux patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement par la DDAVP en raison d'une inefficacité, d'une efficacité insuffisante compte tenu de la situation clinique, d'une contre-indication (grossesse, période néonatale...) ou d'une tachyphylaxie. Deux types de concentrés sont disponibles : le concentré de F VIII spécial Willebrand (Innobrand®), qui contient en moyenne moitié moins de F VIII que de vWF, et le concentré de facteur Willebrand de très haute pureté, qui ne contient pratiquement pas de F VIII. Si le patient présente un déficit en F VIII et doit être traité en urgence, il faut utiliser le concentré de F VIII spécial Willebrand. En cas de chirurgie programmée où le traitement peut être commencé 12 à 24 heures avant, le vWF transfusé permet la stabilisation et la protection du F VIII endogène synthétisé par le patient, et le traitement peut donc faire appel au concentré de vWF dépourvu de F VIII.

L'injection de 1 UI/kg de vWF augmente en moyenne le taux plasmatique de 2%. La demi-vie du vWF est de 12 à 16 heures.

Pour une chirurgie majeure, les taux de vWF (vWF RCo) et de F VIII préopératoires doivent être voisins de 80 à 100%, puis maintenus supérieurs à 40-50% jusqu'à cicatrisation, grâce à une injection toutes les 12 à 24 heures.

Les dosages de vWF RCo et de F VIII doivent être contrôlés afin d'adapter la posologie. Chez quelques patients de type 3,

il a été décrit, après transfusion, le développement d'allo-Ac anti-vWF qui compliquent considérablement le traitement. Si le titre de l'Ac est élevé, il peut être proposé chez ces patients des échanges plasmatiques, une immuno-adsorption sur colonne de protéine A, ou le maintien d'un taux hémostatique de F VIII à l'aide de concentrés de F VIII dépourvus de vWF et injectés en continu, du fait de la demi-vie très courte du F VIII dans cette situation.

Syndrome de Willebrand acquis

Il est exceptionnel et surtout observé dans des contextes cliniques particuliers, habituellement chez un sujet de plus de 50 ans. Les anomalies biologiques sont celles d'une maladie de Willebrand de type 1 ou plus volontiers de type 2. Il peut résulter d'un défaut de synthèse ou de libération du vWF par les cellules endothéliales, d'une protéolyse anormale du vWF, de son adsorption sur des cellules tumorales, d'une clairance accélérée des multimères de haut poids moléculaire au niveau des valves ou d'artères sténosées, ou de la présence d'un auto-Ac, le plus souvent une IgG, dirigé contre le vWF RCo. Ainsi, le syndrome de Willebrand acquis peut être associé à des maladies auto-immunes, à un myélome ou d'autres désordres lymphoprolifératifs, à une tumeur solide, à un syndrome myéloprolifératif, à une hypothyroïdie, à une angiodyplasie ou à un rétrécissement aortique. L'évolution du syndrome est le plus souvent liée à celle de l'affection associée. Les trois arguments principaux permettant d'établir que le syndrome hémorragique et les anomalies biologiques sont acquis sont : l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de maladie de Willebrand, la connaissance ou la découverte d'une affection pouvant être associée, la disparition éventuelle du syndrome après traitement de cette affection. En cas de syndrome hémorragique, la DDAVP a dans quelques cas été efficace, de même que les injections d'Ig intraveineuses. La demi-vie du vWF transfusé peut être très raccourcie.

Déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation (en dehors de l'hémophilie)

J.-Y. Borg

Deux circonstances permettent de découvrir un déficit constitutionnel en un facteur de coagulation, en dehors de l'hémophilie : exceptionnellement, c'est un tableau hémorragique spontané chez des patients homozygotes, dont la gravité est liée au facteur en cause (*tabl. I*). Plus souvent, c'est un examen systématique de la coagulation, en situation préopératoire par exemple, qui permet d'évoquer l'anomalie chez un patient généralement hétérozygote (*tabl. II*). Il peut s'agir d'un déficit en un facteur de la phase contact (XI, XII, prékallicréine, kininogène), en un facteur intervenant dans l'activation de la prothrombine et allongeant le temps de Quick (VII, X, V, II), d'une anomalie de la fibrinoformation, enfin d'un déficit associé.

TABLEAU I Principaux caractères des hémorragies chez les patients déficitaires homozygotes en un facteur de coagulation.

XI	Post-traumatiques retardées, prolongées, influencées par le génotype et le tissu en cause
XII	Pas d'hémorragie
VII	Très variable selon le génotype, précoces et sévères dans certaines familles
X	Très variables selon le génotype, parfois sévères
V	Cutanéo-muqueuses
II	Cutanéo-muqueuses, modérées
XIII	Graves, néonatales, cérébrales
Fibrinogène	Néonatales, sous-cutanées

TABLEAU II Orientation du diagnostic des déficits constitutionnels rares de la coagulation par des tests simples.

	TCA	TP	TT
XI	allongé ++	normal	normal
XII	allongé ++	normal	normal
VII	normal	diminué	normal
X	allongé +	diminué	normal
V	allongé +	diminué	normal
II	allongé ±	diminué	normal
XIII	normal	normal	normal
Fibrinogène	allongé	diminué	allongé

Déficit en facteur XI

Le déficit en facteur XI est exceptionnel, ubiquitaire. Deux « foyers » ont permis de définir les anomalies moléculaires et les signes cliniques associés : en Israël, dans la population ashkénaze, et au nord-ouest de la Grande-Bretagne. Deux mutations principales définissant les types II et III induisent chez les homozygotes (génotype II/II ou III/III) ou les hétérozygotes composites (génotype II/III) un déficit grave entre 1 et 4%. Le syndrome hémorragique a alors des caractères insolites. Des hémorragies surviennent généralement après des traumatismes ou en période postopératoire. Elles sont volontiers retardées, modérées mais prolongées. Leur importance dépend du génotype (plus grande chez l'homozygote II/II), et du tissu en cause (les interventions sur la sphère ORL

ou les voies urinaires riches en activité fibrinolytique sont particulièrement hémorragiques).

Pour une même activité résiduelle, le syndrome hémorragique est variable selon les individus.

Le risque hémorragique du patient hétérozygote est discuté. Il est toujours atténué et provoqué par des gestes vulnérants.

Diagnostic

Chez l'homozygote (ou l'hétérozygote composite), le TQ est normal, le TCA est prolongé. Le facteur XI et le facteur XI antigène sont également et isolément diminués, inférieurs à 15%.

Chez l'hétérozygote, les valeurs moyennes du facteur XI sont diminuées, mais le phénotype peut être normal chez un individu donné.

Traitement

Le facteur XI purifié (Hemoleven®) est utilisé en prophylaxie opératoire de manière à atteindre un taux de 30 à 45% selon l'acte.

La demi-vie du facteur XI transfusé est longue, environ 50 heures.

Les traitements antifibrinolytiques associés sont nécessaires et parfois suffisants lors des actes stomatologiques ou ORL.

Déficit en facteur XII

Ce déficit est fréquent et son incidence dépasse 2%. Sa transmission est autosomale récessive. L'absence de risque hémorragique, même en cas de déficit sévère (facteur XII < 1%) et de situation chirurgicale, est clairement établi ; *in vivo*, les voies de suppléance sont en fait nombreuses.

L'hypothèse d'un risque thrombotique accru, lié à un rôle profibrinolytique du facteur XII, reste très discutée.

Diagnostic

Il est évoqué devant un allongement important et isolé du TCA chez un sujet sans antécédent hémorragique. Les homozygotes ont un TCA supérieur à 100 s, corrigé par un plasma témoin, un TQ normal, un taux de facteur XII inférieur à 1%. Les hétérozygotes ont un taux de facteur XII variant entre 15 et 80%.

Les anticoagulants circulants de type « lupus anticoagulant » et le déficit en facteur XII peuvent interférer dans leurs tests respectifs de dépistage, posant parfois des problèmes de diagnostic différentiel.

Traitement

Les actes chirurgicaux peuvent être réalisés sans prophylaxie et sans risque hémorragique, même si le TCA est supérieur à 100 s.

Déficit en prékallcréine et en kininogène de haut poids moléculaire

Prékallcréine et kininogène interviennent dans la phase contact de la coagulation, c'est-à-dire dans l'activation du facteur XII.

Comme dans le cas du facteur XII, les patients déficitaires homozygotes n'ont pas de manifestation hémorragique. Le diagnostic, exceptionnel, est évoqué devant un TQ normal, un TCA allongé et corrigé par du plasma normal, des facteurs VIII, IX, XI et XII normaux. Il revient au laboratoire, devant ce tableau, de préciser le déficit par les tests spécialisés.

Une incubation prolongée (15 min) du plasma avec le réactif céphaline + activateur peut corriger l'allongement du TCA en cas de déficit en prékallcréine.

Déficit en facteur VII

La transmission du déficit en facteur VII est autosomique récessive. La pénétrance clinique est variable. Le patient homozygote ou double hétérozygote (une personne sur 500 000) peut présenter des manifestations hémorragiques précoces et sévères (hémorragie cérébro-méningée, hémarthrose, hémorragie cutanéomuqueuse importante), et, dans d'autres familles, des hémorragies plus tardives, surtout post-traumatiques, sans relation avec les chiffres de facteur VII résiduel. Les sujets hétérozygotes sont le plus souvent asymptomatiques, même si l'activité coagulante du facteur VII avoisine 30%.

Des observations d'épisodes thrombotiques insolites chez certains patients ont fait suggérer une relation avec le déficit, cependant discutée et jusqu'alors inexpliquée.

Diagnostic

Le déficit en facteur VII allonge le TQ sans perturber le TCA ou le temps de thrombine. Ainsi facilement identifié, le déficit est précisé par une mesure de l'activité du facteur. Le dosage immunologique (VII antigène) permet de découvrir parfois des variants par anomalie qualitative. Le caractère constitutionnel du déficit hétérozygote doit être confirmé sur deux prélèvements espacés, ou par une enquête familiale.

En effet, en raison de sa courte demi-vie de 4 heures, le facteur VII est le premier facteur de coagulation à s'abaisser

au cours des déficits modérés en vitamine K ou de discrètes insuffisances hépatocellulaires.

Traitement

En période chirurgicale, la perfusion de facteur VII recombinant ou purifié d'origine plasmatisque doit être répétée toutes les 6 heures, de manière à maintenir un taux de 15 à 20 %.

Déficit en facteur X

Le déficit constitutionnel en facteur X se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et biologique liée à des anomalies géniques variées. La transmission du déficit en facteur X est autosomique et récessive. Dans la plupart des cas, il s'agit de « variants » par anomalies qualitatives liées à des mutations diverses.

Les hétérozygotes (2 pour 1 000 aux États-Unis) sont généralement asymptomatiques, des hémorragies peuvent cependant compliquer des actes vulnérants, sans hémostasie chirurgicale possible. Les homozygotes ou hétérozygotes composites ont un syndrome hémorragique dont la sévérité dépend de l'activité résiduelle.

Diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant l'allongement du TQ et du TCA corrigé par du plasma normal. Il est confirmé par le dosage analytique des facteurs II, VII, X et V, confirmant le déficit isolé de l'activité coagulante du facteur X, alors que son dosage immunologique est souvent normal.

Un déficit acquis sévère en facteur X (isolé ou associé à un déficit IX) peut compliquer ou révéler une amylose en général primitive. Cette situation doit être évoquée surtout chez un patient âgé, jusqu'alors indemne de troubles de l'hémostasie et ayant un déficit isolé important, parfois accompagné d'hémorragies.

Traitement

La transfusion une fois par jour de concentrés plasmatisques riches en facteur X (PPSB, il n'existe pas de concentré purifié), en cas d'hémorragie sévère ou de chirurgie, vise à maintenir une activité du facteur X d'au moins 25 %.

Déficit en facteur V

Le facteur V est au centre des mécanismes régulateurs de la coagulation, permettant l'amplification mais aussi la focalisation de la réaction au site de la lésion vasculaire. Sous forme native, il est anticoagulant, participant en synergie avec la protéine S à l'action inhibitrice de la protéine C activée. Activé par les premières traces de thrombine sur le caillot, il devient procoagulant, multipliant par 1 000 la génération de thrombine. La protéine C activée par excès de thrombine neutralise à son tour par protéolyse limitée le facteur V activé, permettant une décélération de la coagulation. La pathologie constitutionnelle pouvant perturber l'une ou l'autre de ces propriétés témoigne de ces équilibres subtils.

Pathologie constitutionnelle thrombotique

La fréquente mutation arginine 506-glutamine intervient au site d'inactivation par la protéine C activée du facteur V activé (cf. chapitre « Anomalies héréditaires de la coagulation responsables de thromboses »). Il en résulte une résistance à l'action anticoagulante physiologique de la protéine C activée, alors que l'activité coagulante du facteur V activé est préservée, générant un déséquilibre à l'origine de manifestations thrombotiques. Cette mutation V « Leiden » est présente chez 2 à 10 % des Européens et dans plus de 20 % des familles « thrombophiles ».

Pathologie constitutionnelle hémorragique

Deux maladies constitutionnelles hémorragiques affectent différemment les deux pools de facteur V, l'un plasmatisque d'origine cellulaire multiple, l'autre plaquettaire d'origine mégacaryocytaire :

- le déficit plasmatisque, de transmission autosomale récessive, est généralement quantitatif. Il affecte dans sa forme homozygote une personne sur un million. Le facteur V résiduel plaquettaire est variable selon les familles. Le déficit plasmatisque se manifeste seulement chez l'homozygote par des hémorragies cutanéomuqueuses, dont l'intensité est corrélée au facteur V plaquettaire résiduel ;
- l'exceptionnel déficit qualitatif en facteur V plaquettaire, ou facteur V Québec, de transmission autosomale récessive. Le facteur V plasmatisque est peu diminué, entre 40 et 60 %. L'anomalie plaquettaire V Québec se complique d'hémorragies sévères souvent post-traumatiques.

Diagnostic

Le déficit plasmatisque est facilement mis en évidence par le dosage des facteurs II, VII + X, et V, chez un patient ayant un allongement des TQ et TCA, corrigés par

l'adjonction de plasma témoin. Ainsi est identifiée la diminution isolée du facteur V entre 2 et 10%.

Il faut évoquer l'anomalie V Québec chez le patient ayant un syndrome hémorragique important contrastant avec un déficit plasmatique isolé très atténué (entre 50 et 70%). Ce diagnostic rarissime est réalisé par le dosage du facteur V plaquettaire (entre 2 et 4%).

Quelques observations d'auto-Ac anti-facteur V ont été rapportées. Cette anomalie acquise survient généralement chez un adulte dans un contexte pathologique lourd (cancer, réanimation, infection sévère). Elle est à l'origine d'un syndrome hémorragique modéré à sévère. Le diagnostic est réalisé devant un dosage de facteur V isolément diminué, non corrigé par un plasma normal.

Traitement

Il n'existe pas de concentré purifié en facteur V. Le traitement des hémorragies graves ou la prévention du risque hémorragique chirurgical est réalisé chez l'homozygote par la transfusion de plasma frais congelé, deux fois par jour, pour maintenir un taux plasmatique de 15 à 30% selon les circonstances.

Déficit en facteur II

Le déficit en facteur II, ou prothrombine, est l'anomalie constitutionnelle de la coagulation la plus rare. Sa transmission est autosomique, récessive.

Il s'agit généralement de variants ou dysprothrombinémies résultant de mutations variées, plus rarement de déficits quantitatifs vrais ou hypoprothrombinémies.

Seuls les patients homozygotes ou double hétérozygotes ont des hémorragies spontanées, modérées, cutanéo-muqueuses, ou de section.

Diagnostic

Évoqué sur un allongement net du TQ, contrastant avec un allongement discret du TCA, en présence d'un temps de thrombine normal, le diagnostic est réalisé sur le dosage spécifique et simple de l'activité coagulante de la prothrombine (entre 2 et 40%). Le dosage immunologique permettra de préciser s'il s'agit d'une dysprothrombinémie (F II antigène normal) ou d'une hypoprothrombinémie vraie (F II antigène diminué).

Un déficit acquis par auto-Ac antiprothrombine, associé aux Ac de type « lupus anticoagulant », est exceptionnellement rapporté au cours du syndrome des antiphospholipides. Il peut alors provoquer des manifestations hémorragiques dans cette pathologie, en règle thrombogène.

Traitement

Le recours au traitement substitutif par concentrés riches en prothrombine (PPSB) n'est qu'exceptionnellement nécessaire, en période chirurgicale, lorsque le déficit est sévère. La demi-vie longue du facteur II permet d'espacer les transfusions tous les 2 à 4 jours en fonction de l'acte.

Déficit en facteur XIII

Le facteur XIII est un tétramère composé de deux sous-unités a, portant l'activité transamidasique, et de deux sous-unités b (protéines porteuses). Le déficit très rare (1 homozygote sur 3 millions) résulte d'anomalies fonctionnelles de la sous-unité a expliquées par des mutations variées.

Les patients hétérozygotes sont asymptomatiques. Le syndrome hémorragique est toujours très sévère et caractéristique chez l'homozygote : chute du cordon ombilical hémorragique dans 80% des cas, hématomes sous-cutanés étendus, hématomes musculaires, surtout hémorragies cérébrales dans 25% des cas, redoutées et récidivantes, enfin avortements spontanés récidivants. Les hémorragies post-traumatiques sont retardées mais prolongées.

Diagnostic

Les caractères du syndrome hémorragique (localisations, circonstances, gravité) en présence de tests globaux de coagulation normaux (TQ, TCA, temps de thrombine) doivent faire évoquer le diagnostic. Il ne sera bien précisé que par un dosage de l'activité transamidasique du facteur XIII (< 1%).

Les auto-Ac anti-facteur XIII ont été exceptionnellement décrits, un syndrome hémorragique évocateur survient chez un adulte jusqu'alors asymptomatique. Les traitements par isoniazide sont alors assez souvent en cause.

Traitement

Le traitement substitutif transfusionnel par concentrés purifiés de facteur XIII, d'origine plasmatique, est nécessaire en cas d'hémorragie grave et en situation chirurgicale. Il est facilité par la très longue demi-vie (5 à 10 jours) du facteur. Les posologies peuvent être faibles car des concentrations plasmatiques faibles (> 2%) suffisent à arrêter une hémorragie spontanée. Des traitements prophylactiques prolongés sont parfois proposés en prévention du risque cérébral ou lors de grossesses.

Déficit en fibrinogène

Les anomalies constitutionnelles du fibrinogène sont classées en déficits quantitatifs (afibrinogénémies et hypofibrinogénémies : les taux de fibrinogène mesurés par chronométrie et immunologie sont diminués et identiques), et anomalies qualitatives ou dysfibrinogénémies (le dosage immunologique est normal, l'activité coagulante est diminuée).

Afibrinogénémie

L'afibrinogénémie, exceptionnelle, atteint le sujet homozygote. Le syndrome hémorragique néonatal est évocateur avec des hématomes sous-cutanés importants, une chute du cordon hémorragique. Les hémorragies sont ensuite essentiellement sous-cutanées, importantes. Les ménorragies sont fréquentes.

Diagnostic

Le diagnostic d'afibrinogénémie est facilement évoqué sur des tests globaux incoagulables (TQ, TCA, temps de thrombine). Le fibrinogène est indétectable quelle que soit la méthode. Le temps de saignement est allongé par trouble de l'agrégation plaquettaire.

En revanche, le dosage individuel des facteurs de coagulation, qui fait intervenir comme réactifs des plasmas déficients riches en fibrinogène, donne des résultats normaux.

Traitement

La transfusion de fibrinogène purifié (Clottagen®), toutes les 48 heures, vise à maintenir une concentration de 1 g/l en période hémorragique, ou en situation chirurgicale.

Hypofibrinogénémie

Dans ce cas, le déficit en fibrinogène est également quantitatif entre 0,2 et 1,2 g/l. Il s'agit généralement d'hétérozygotes présentant un syndrome hémorragique modéré, corrélé avec la concentration plasmatique.

Dysfibrinogénémie

Les anomalies qualitatives héréditaires du fibrinogène ne sont pas rares, elles ont permis d'étudier précisément les conséquences fonctionnelles et cliniques de mutations très variées. Dans plus de la moitié des familles, la découverte de l'anomalie est fortuite, sur un examen biologique. L'anomalie restera asymptomatique. Dans 1 cas sur 3, il existe des signes hémorragiques mineurs chez le patient hétérozygote, volontiers seulement des hémorragies post-traumatiques chez certains homozygotes. Dans moins de 10% des cas, une relation nette entre dysfibrinogène et thrombose est décrite, s'expliquant alors par une anomalie de fibrinolyse.

Ces dysfibrinogénémies sont évoquées sur un allongement variable du TQ et du TCA, contrastant avec des facteurs du complexe prothrombinique normaux, un abaissement du fibrinogène fonctionnel et une perturbation des tests explorant la fibrinoformation, temps de thrombine et de reptilase.

Déficit combiné en facteurs de coagulation

Déficit associé en facteur V et en facteur VIII

Il s'agit de rares familles chez lesquelles coexistent des déficits en facteur V et facteur VIII de l'ordre de 5 à 10%. Les hémorragies sont surtout muqueuses. La prévention du risque chirurgical associe la DDAVP (Minirin®) et le plasma frais congelé.

Déficits associés en facteur vitamine K dépendants

De rares observations de déficits constitutionnels en facteur II, VII, X, IX ont été rapportées. Leur mécanisme moléculaire reste inconnu.

Pathologie acquise de la coagulation

D. Arnoux, B. Boutière

Des troubles acquis de la coagulation peuvent se rencontrer dans des circonstances très diverses, voire en dehors de tout contexte pathologique identifié.

Le plus souvent, ces anomalies se traduisent par une hypocoagulabilité, potentiellement associée à un risque hémorragique. Dans certains cas, au contraire, le déséquilibre peut aller dans le sens d'un état d'« hypercoagulabilité », avec majoration du risque thrombotique.

Défaut global de synthèse des facteurs de la coagulation : pathologie hépatique

La pathologie hépatique constitue la cause la plus fréquente des coagulopathies acquises. Le foie assurant la synthèse de la plupart des facteurs impliqués dans l'hémostase, toute altération de sa fonction retentit en particulier sur les mécanismes de la coagulation et de la fibrinolyse.

L'intensité des perturbations est variable et dépend de l'importance de l'altération fonctionnelle du foie. Les principales étiologies de l'insuffisance hépatocellulaire sont les hépatites aiguës ou chroniques, les tumeurs hépatiques évoluées, les cirrhoses, les hépatites cholestatiques.

Diagnostic

L'insuffisance hépatique se traduit par :

- une baisse du TP (allongement du temps de Quick) et un allongement du TCA ;
- une diminution variable des facteurs du complexe prothrombinique : facteur II, facteurs VII et X, facteur V. Le taux de facteur V est habituellement bien corrélé avec

l'importance des lésions anatomiques. Dans l'insuffisance hépatique sévère, on lui accorde une valeur pronostique ;

- une diminution des facteurs IX, XI, XII, XIII ;

En revanche, le facteur VIII, dont la synthèse n'est pas exclusivement hépatique, est le seul à ne pas être touché par une insuffisance hépatocellulaire même majeure. Son taux est même habituellement élevé dans la plupart des pathologies évoquées, du fait du syndrome inflammatoire associé.

- une diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S, héparine cofacteur II ;

L'existence d'une cholestase retentit particulièrement sur la synthèse des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X, protéines C et S), les sels biliaires étant nécessaires à l'absorption jéjunale de la vitamine K.

- une diminution du fibrinogène, elle aussi corrélée à la sévérité de l'atteinte hépatique. Cette hypofibrinogénémie peut s'accompagner d'anomalies qualitatives du fibrinogène (dysfibrinogénémies), responsables d'une polymérisation anormale des monomères de fibrine, avec allongement du temps de thrombine et du temps de reptilase, parfois du TCA et du TQ.

Dans les formes graves de cirrhoses, d'hépatites ou de tumeurs hépatiques, l'hypofibrinogénémie peut être accentuée par un processus de CIVD, lié à la libération de facteur tissulaire par la nécrose des hépatocytes, à l'expression d'activités procoagulantes par des cellules tumorales, à la diminution de l'épuration hépatique des facteurs activés de la coagulation. Un autre mécanisme de destruction du fibrinogène est représenté, dans les cirrhoses évoluées, par une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante, liée à une élévation de l'activateur tissulaire du plasminogène, à une diminution du PAI-1 et de l' α_2 antiplasmine.

Traitement

Il fait appel à la perfusion de plasma frais congelé viro-atténué, éventuellement associée à l'administration de vitamine K.

Le PPSB, qui n'apporte pas l'ensemble des protéines de la coagulation manquantes, et qui peut déclencher ou aggraver une coagulopathie de consommation en raison des facteurs activés qu'il renferme, est à proscrire dans ce contexte.

La perfusion de fibrinogène est à réserver aux hypofibrinogénémies majeures (< 0,4 g/l).

Défaut sélectif de synthèse des facteurs vitamine K dépendants : hypovitaminose K

Le terme de « vitamine K » désigne un groupe de vitamines liposolubles qui jouent un rôle essentiel dans la synthèse hépatique de divers facteurs de la coagulation : facteurs procoagulants (II, VII, IX, X), mais aussi inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S).

Physiologie de la vitamine K

Nature et origine

La vitamine K1 se trouve dans les végétaux, particulièrement dans les végétaux verts et dans des produits d'origine animale (viande, produits laitiers, œufs). La vitamine K2 représente une série de molécules homologues, produites chez l'homme par les bactéries de la flore intestinale saprophyte.

Absorption

L'absorption intestinale de la vitamine K liposoluble (endogène ou alimentaire) se fait au niveau de l'iléon et nécessite la présence de sels biliaires. L'absorption varie de 10 à 70% en fonction de la nature des aliments servant de véhicule et de l'importance du cycle entéro-hépatique. Elle est en moyenne de 30%.

Rôle physiologique

La vitamine K, au sein des microsomes hépatiques, intervient en permettant la transformation de précurseurs inactifs de facteurs de la coagulation en facteurs complets, biologiquement actifs.

Ces précurseurs, ou PIVKA, sont eux-mêmes synthétisés par le foie. En présence de vitamine K, ils subissent une γ -carboxylation de certains résidus glutamiques et deviennent ainsi capables d'interagir avec des phospholipides anioniques, en présence de Ca^{++} , pour jouer leur rôle dans la coagulation.

Besoins

On les estime à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$. Ils sont couverts pour un tiers par la synthèse endogène réalisée par la flore intestinale saprophyte, et pour les deux autres tiers par l'apport alimentaire. Un régime alimentaire varié apporte 300 à 500 μg de vitamine K par jour.

Étiologies des hypovitaminoses K

Les causes d'hypovitaminose K sont diverses : carence d'apport, défaut de synthèse endogène, malabsorption intestinale, interférence médicamenteuse (inhibiteurs compétitifs ou antagonistes de la vitamine K) ou, assez fréquemment, association de plusieurs de ces mécanismes.

Carence d'apport et/ou défaut de synthèse endogène

- Chez l'adulte, l'avitaminose K par carence d'apport isolée est exceptionnelle (dénutrition très sévère, régime alimentaire pauvre en lipides ou alimentation parentérale prolongée non supplémentée en vitamine K). En revanche, une carence d'apport peut être aggravée par une diminution de la synthèse endogène de la vitamine K2 par atteinte de la flore intestinale saprophyte (une antibiothérapie à large spectre peut stériliser l'intestin).

- Chez l'enfant, l'hypovitaminose K néonatale est fréquente, responsable de la maladie hémorragique du nouveau-né. Elle se manifeste par des hémorragies (digestives, ombilicales, cutanéomuqueuses, intracrâniennes), 2 à 6 jours après la naissance. Le déficit en vitamine K est dû à la fois à une carence d'apport, le placenta laissant peu diffuser les substances lipidiques, et à l'absence de synthèse endogène liée à la stérilité du tractus intestinal durant les premiers jours de la vie. Ces carences d'apport et de synthèse sont aggravées par l'immaturation hépatique du nouveau-né.

Les prématurés, en raison de leur immaturité hépatique, et les enfants nourris exclusivement au sein sont particulièrement exposés à la survenue de ce syndrome hémorragique (le lait maternel est assez pauvre en vitamine K et sa stérilité entraîne un retard de la colonisation microbienne du tractus intestinal de l'enfant).

Carence d'absorption

Un défaut d'absorption intestinale peut avoir pour origine une atteinte de la muqueuse (sprue, maladie cœliaque, polypes, fibrose, colite ulcéreuse, résection intestinale étendue), ou une insuffisance biliaire (fistules, calculs, sténose des voies biliaires, ictère rétionnel).

Interférences médicamenteuses

Outre les antibiotiques agissant sur la production endogène de vitamine K2, diverses substances médicamenteuses sont susceptibles d'entraîner une hypovitaminose

K. Cet effet est recherché lors d'un traitement anticoagulant par antivitamine K. Comme le déficit en vitamine K, ce traitement induit la synthèse de PIVKA, inactif. L'administration simultanée de certains médicaments (sulfamides, hypolipémiants, antidépresseurs, hormones thyroïdiennes) potentialise leur effet.

L'ingestion importante et répétée d'huile de paraffine peut perturber l'absorption intestinale de la vitamine K. D'autres substances médicamenteuses peuvent agir comme des antagonistes de la vitamine K. C'est le cas de la vitamine E à dose massive, des hydantoïnes (risque accru de maladie hémorragique du nouveau-né chez des enfants dont la mère reçoit des hydantoïnes).

Diagnostic de l'hypovitaminose K

Le diagnostic d'avitaminose K est évoqué, en particulier chez des sujets présentant une atteinte intestinale ou hépatobiliaire chronique, devant un syndrome hémorragique cutanéomuqueux ou viscéral, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital.

Plus fréquente, l'hypovitaminose K modérée ne s'accompagne d'aucun trouble hémorragique et n'est généralement diagnostiquée qu'à l'occasion d'un bilan de coagulation systématique.

La chute des taux de facteurs II, VII, IX, X se traduit par :

- un abaissement du TP, sensible aux facteurs II, VII et X. En cas d'hypovitaminose franche, il est effondré, très inférieur à 50 % ;
- un allongement variable du TCA, sensible aux facteurs II, IX et X ;

L'allongement du TCA dans les hypovitaminoses K est très dépendant des conditions opératoires, tous les réactifs TCA n'étant pas également sensibles à la dépression des facteurs vitamine K dépendants. Le TCA peut rester sub-normal dans une hypovitaminose K modérée.

- le temps de thrombine, le taux de fibrinogène ne sont pas perturbés ;
- le dosage des facteurs du complexe prothrombinique et du IX montre un taux normal de facteur V (seul facteur du complexe prothrombinique dont la synthèse ne dépend pas de la vitamine K), et une diminution des facteurs II, VII, X et IX mesurés par leur activité coagulante ;

Ces facteurs ayant des durées de vie différentes, lors de l'installation du déficit (ou de la mise en route d'un traitement AVK), leurs taux ne chutent pas de façon synchrone. Le facteur VII, de brève durée de vie, diminue le premier, suivi du X et du IX, puis du II.

- en revanche, le dosage immunologique de ces facteurs met en évidence des taux normaux car les PIVKA ont une réactivité antigénique croisée avec les facteurs actifs correspondants.

Le test de Köller permet de préciser la cause de l'hypovitaminose K.

L'épreuve de Köller consiste à administrer 20 à 50 mg de vitamine K1, par voie orale dans un premier temps : la correction de l'activité prothrombinique signe une carence d'apport.

Si l'administration orale de vitamine K est inefficace, une nouvelle dose est administrée par voie parentérale (IV). Une remontée rapide (12 h) des facteurs vitamine K dépendants met en évidence une carence d'absorption.

Il faut enfin signaler que l'hypovitaminose K retient également sur la synthèse de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation, la protéine C et son cofacteur la protéine S. En l'absence de vitamine K, le taux de protéine C chute en 24 heures, parallèlement à celui du facteur VII.

Du fait de la diminution brutale de la protéine C, des complications thrombotiques, à type de nécroses cutanées, peuvent survenir lors de l'induction d'un traitement AVK chez un patient déficitaire en protéine C, beaucoup plus rarement en protéine S.

Diagnostic différentiel

Devant l'abaissement de facteurs de la coagulation produits par le foie, l'hypothèse d'une insuffisance hépatique peut être évoquée. Le diagnostic différentiel repose sur le dosage du fibrinogène et du facteur V, tous deux diminués en cas d'atteinte hépatique profonde. Si la déficience hépatique est modérée, l'abaissement du fibrinogène et du V peut manquer. Le tableau biologique est alors proche de celui de l'avitaminose K. On peut alors avoir recours :

- au dosage immunologique du PIVKA II, normal dans l'avitaminose K, diminué dans les mêmes proportions que l'activité coagulante en cas d'insuffisance hépatique ;
- au test de Köller, dans ce cas négatif : l'administration orale ou parentérale de vitamine K n'entraîne pas de correction complète des facteurs du complexe prothrombinique.

Si l'insuffisance hépatocellulaire est associée à un syndrome rétionnel, l'injection de vitamine K peut faire légèrement remonter le taux des facteurs vitamine K dépendants, sans toutefois les normaliser.

Traitement

Traitement préventif

Chez les enfants, l'administration systématique de vitamine K (1 mg IM ou 3 mg *per os*) à la naissance, répétée à J5 et éventuellement à 3 semaines en cas d'allaitement maternel exclusif, évite le risque de maladie hémorragique.

Chez les patients soumis à une alimentation parentérale prolongée, une supplémentation en vitamine K (5 mg chez l'enfant, 20 mg chez l'adulte) est indiquée.

En préparation d'interventions chirurgicales (hépatobiliaires, stomatologiques, ORL), de la vitamine K1 peut être administrée *per os* (20 à 50 mg pendant 3 à 5 jours avant l'intervention) ou par voie IV (50 à 100 mg la veille ou le jour de l'intervention).

Traitement curatif

Si le tableau biologique montre un déficit modéré en facteurs coagulants (TP voisin de 50 %, TCA peu allongé), il n'existe pas de réel risque hémorragique et aucun traitement ne s'impose, sinon celui de la cause de l'hypovitaminose K.

Si les tests de coagulation mettent en évidence une véritable hypocoagulabilité (effondrement du TP et allongement important du TCA), l'attitude thérapeutique dépend du contexte clinique :

– en l'absence de signes hémorragiques, l'administration orale de 50 mg de vitamine K1 corrige les anomalies en moins de 24 heures si l'absorption digestive est normale. Dans le cas contraire, on a recours à la voie parentérale (50 à 100 mg en perfusion IV lente) ;

– s'il est nécessaire d'agir immédiatement, en cas d'hémorragie ou d'urgence opératoire, l'injection de PPSB (Kaskadil®, 20 UI/kg) ou de plasma frais congelé viro-inactivé permet de rétablir très rapidement un taux acceptable mais transitoire de facteurs coagulants.

Dans le cas particulier de surdosage en AVK, il faut tenir compte de la durée d'action du médicament. S'il s'agit d'une drogue à élimination rapide ou intermédiaire (Sintrom®, Préviscan®, Pindione®) et en l'absence de signes hémorragiques, la réduction ou l'interruption provisoire du traitement sous surveillance biologique est généralement suffisante. Si le surdosage est causé par un produit à action prolongée (Apegmone®, Coumadine®), l'injection de vitamine K1 (1 à 10 mg) corrige rapidement une hypoprothrombinémie excessive.

L'administration d'une trop forte dose de vitamine K, qui pourrait rendre le malade réfractaire au traitement anticoagulant, est à éviter. En cas de syndrome hémorragique grave, un traitement transfusionnel par PPSB ou plasma congelé viro-inactivé peut être nécessaire.

Consommation inappropriée de facteurs de la coagulation : syndromes de défibrination

Rappelons que les syndromes de défibrination, CIVD et fibrinogénolyse primitive (cf. chapitre « Coagulation intravasculaire disséminée ») ont des mécanismes physiopathologiques bien distincts. La CIVD traduit une activation pathologique de la coagulation avec formation d'une quantité excessive de thrombine, suivie par un processus de fibrinolyse réactionnelle déclenché par la constitution des microthrombi intravasculaires. Au contraire, la fibrinogénolyse primitive résulte d'une activation massive du plasminogène, avec pour conséquence la génération d'une quantité de plasmine libre assez importante pour déborder le potentiel inhibiteur de l' α_2 -antiplasmine et dégrader le fibrinogène (qui, comme la fibrine, représente un substrat pour la plasmine), ainsi que divers facteurs de la coagulation, notamment les facteurs V et VIII.

Les tableaux biologiques rencontrés au cours des CIVD et des syndromes de fibrinogénolyse sont résumés dans le *tableau II* du chapitre « Coagulation intravasculaire disséminée ».

Inhibiteurs acquis de la coagulation : anticoagulants circulants

Le terme d'ACC désigne des Ac très hétérogènes par leur origine auto ou allo-immune, la nature de leur cible antigénique.

Deux types d'ACC s'opposent fondamentalement : les anticoagulants circulants antiphospholipides (« lupus anticoagulant », L-A) et les inhibiteurs spécifiques d'un facteur (ou d'une étape) de la coagulation.

Lupus anticoagulants

Ce sont des Ac le plus souvent polyclonaux, d'isotype IgG, M, A ou mixte, définis par leur capacité d'interférer, *in vitro*, avec l'activité procoagulante des phospholipides et, par conséquent, de prolonger certains tests de coagulation faisant intervenir ces phospholipides.

Bien que ces Ac ne soient pas spécifiques du lupus érythémateux, la dénomination « lupus anticoagulant » adoptée à l'échelon international a remplacé celle d'« antiprothrombinase » couramment utilisée pour les désigner.

Ce sont des Ac antiphospholipides au même titre que les Ac anticardiolipine (aCL), mis en évidence par des techniques immunologiques de type ELISA.

Bien que retrouvés dans des circonstances cliniques similaires, L-A et aCL représentent des entités distinctes et ne sont pas systématiquement associés chez un même patient, d'où la nécessité, dans un contexte évocateur, de rechercher les deux types d'Ac par les techniques appropriées.

Longtemps considérés comme reconnaissant des phospholipides anioniques ou neutres, constituants des membranes cellulaires, ils sont en réalité dirigés contre des néo-Ag exprimés par certaines protéines plasmatiques (prothrombine, β_2 glycoprotéine 1, annexine V, kininogènes, protéine S...) lorsqu'elles sont liées à ces phospholipides.

Circonstances de survenue

Décrits pour la première fois au cours du lupus érythémateux disséminé, les L-A ne sont pas spécifiques de cette pathologie. Ils peuvent se rencontrer au cours de la plupart des maladies auto-immunes, mais aussi au cours de maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires), de néoplasies (tumeurs solides, syndromes lymphoprolifératifs...) ou lors de l'administration de certains médicaments (phénothiazines, antibiotiques, quinine et dérivés, procaïnamide, interféron β).

Les L-A rencontrés dans des contextes infectieux ou d'origine iatrogène sont généralement transitoires, disparaissant avec le facteur causal, et sont habituellement sans conséquence clinique.

Syndrome des antiphospholipides

Bien qu'entraînant un allongement parfois considérable de certains tests de coagulation (TCA en particulier), les L-A ne sont jamais, à eux seuls, responsables de manifestations hémorragiques.

Les L-A ne s'accompagnent de troubles hémorragiques que dans le cas, assez rare, où ils sont associés à une hypoprothrombinémie acquise, le plus souvent dans un contexte infectieux, ou à une thrombopénie sévère.

Au contraire, ils sont paradoxalement associés à des manifestations cliniques de type thrombotique, veineuses et/ou artérielles, et à des pertes fœtales récidivantes (liées à des thromboses de la circulation placentaire). L'existence de l'une au moins de ces manifestations cliniques associée à la présence persistante (sur plusieurs mois) d'un Ac antiphospholipide (L-A et/ou aCL) définit le « syndrome des antiphospholipides » (SAPL).

Le SAPL est dit secondaire s'il apparaît dans le cadre d'une maladie auto-immune, primaire s'il se développe en dehors de tout contexte pathologique identifié.

Outre les signes cliniques permettant sa définition, le SAPL peut s'accompagner de manifestations pathologiques très diverses : thrombopénies, atteintes coronaires ou valvulaires, *livedo reticularis*, troubles neurologiques (accidents ischémiques transitoires, amaurose fugace...), anémies hémolytiques auto-immunes. Dans un contexte obstétrical, le SAPL peut, en dehors des pertes fœtales, se manifester par un retard de croissance fœtale ou une prééclampsie.

Diagnostic biologique du SAPL

Le spectre clinique très large du SAPL fait que les indications de la recherche d'Ac antiphospholipides sont nombreuses :

- survenue de thromboses veineuses ou artérielles, en particulier « insolites » (touchant un sujet jeune, d'apparition spontanée, à caractère récidivant, de localisation inhabituelle...);
- pertes fœtales répétées sans cause évidente ;
- bilan initial et suivi de pathologies auto-immunes ;
- manifestations cliniques évocatrices (cardiaques, neurologiques, dermatologiques...);
- thrombopénies inexplicables.

Cette recherche est aussi souvent initiée par le biologiste, devant la découverte fortuite de l'allongement d'un test de coagulation faisant intervenir des phospholipides (TCA généralement).

Le diagnostic biologique du SAPL associe la recherche d'Ac antiphospholipides (le plus souvent d'aCL) par des méthodes immunologiques de type ELISA et celle de L-A par les techniques de coagulation appropriées.

Au sein des Ac antiphospholipides, ce sont les L-A qui représenteraient le plus fort marqueur du risque thrombotique à la fois veineux et artériel.

— Méthodes immunologiques

Les méthodes immunologiques permettent de préciser l'isotype et le titre des Ac, cette quantification étant rendue possible par l'existence de standards biologiques d'aCL.

Outre le dosage des Ac anticardiolipine, le diagnostic immunologique d'antiphospholipides dans un contexte clinique évocateur peut aussi inclure la recherche d'Ac anti $\beta 2$ GP1 ou dirigés contre un phospholipide neutre, la phosphatidyl-éthanolamine.

— Tests de coagulation

Le diagnostic biologique des L-A repose sur leur capacité de prolonger des tests de coagulation dépendant des phospholipides. L'hétérogénéité biologique de ces Ac impose de mettre en œuvre, pour leur diagnostic, une combinaison de tests alliant sensibilité et spécificité.

La recherche de L-A doit s'effectuer sur des échantillons plasmatiques parfaitement déplaquetés, afin d'éviter la neutralisation des Ac par lyse de plaquettes résiduelles, notamment lors d'une congélation/décongélation.

Bien que certains tests soient réputés insensibles à l'héparine, il est en pratique déconseillé de réaliser la recherche de L-A sur des plasmas héparinés. En revanche, elle peut être pratiquée chez des patients recevant une anticoagulation orale équilibrée.

Une procédure diagnostique comportant quatre étapes est recommandée.

- Dépistage du L-A : mise en évidence de l'allongement d'un test de coagulation dépendant des phospholipides :
 - parmi les tests de dépistage, le plus couramment utilisé est le TCA. Il peut être sensibilisé par dilution de la céphaline, voire l'absence de phospholipides exogènes (temps de kaolin) ;

La sensibilité du TCA aux L-A dépend largement de la nature du réactif utilisé.

- le temps de venin de vipère Russell dilué (DRVVT) est un test de dépistage très sensible. Faisant intervenir un activateur direct du facteur X, il n'est pas influencé par les déficits touchant les facteurs de la voie endogène ou le facteur VII ;
- le temps de thromboplastine diluée (TTD) est un TQ réalisé avec une dilution de la thromboplastine au 1/500 ;

Le TTD est un test de dépistage lorsqu'on interprète le rapport temps du malade/temps du témoin mais plutôt un test de confirmation si l'on tient compte du rapport temps d'un mélange (malade + témoin)/temps du témoin.

Le test est considéré comme positif si le rapport temps du mélange/temps du témoin est supérieur ou égal à 1,2.

- le temps de textarine ou le temps de venin Taipan font intervenir des venins activateurs du facteur II. Ils sont donc insensibles aux anomalies touchant tous les facteurs situés plus haut dans la cascade de la coagulation.

• Mise en évidence de l'inhibiteur : non-correction de l'allongement du test de dépistage après mélange de plasma du patient avec du plasma normal (apporté sous la forme d'un pool parfaitement déplaqueté). Cette étape permet le diagnostic différentiel entre un déficit en facteur(s), dans lequel l'apport de plasma normal corrigera l'allongement du test de dépistage, et la présence d'un inhibiteur (ACC), qui empêchera cette correction.

Le calcul de l'indice de Rosner constitue un bon moyen d'apprécier objectivement une absence de correction. Il est donné par la formule : temps mélange-temps témoin/temps malade × 100.

Un indice de Rosner supérieur ou égal à 15 signe la présence d'un inhibiteur, qui reste à caractériser.

• Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur, permettant un diagnostic différentiel avec les inhibiteurs spécifiques d'un facteur de la coagulation. Cette étape consiste à mettre en évidence, si l'inhibiteur est bien de type L-A, une correction relative du test de coagulation initialement perturbé après ajout de phospholipides concentrés.

Les phospholipides sont apportés par des lysats plaquetaires, des extraits tissulaires ou sous forme purifiée.

• Exclusion d'une anomalie de la coagulation associée au L-A (par exemple, élimination, devant un allongement marqué du TCA, d'un déficit associé en facteur(s) de la voie endogène de la coagulation : VIII, IX, XI, XII).

La présence d'un L-A pouvant entraîner une baisse artificielle concomitante de plusieurs de ces facteurs, il est parfois nécessaire de réaliser leur mesure sur des dilutions progressives du plasma à tester afin d'éliminer l'effet de l'inhibiteur. La persistance de l'abaissement isolé de l'un des facteurs signe alors l'existence d'un déficit associé et/ou d'un inhibiteur spécifique de ce facteur.

Traitement des manifestations thrombotiques du SAPL

• Le traitement des thromboses fait classiquement appel à l'héparine à la phase aiguë, avec relais par une anti-vitamine K. La durée et l'intensité du traitement AVK ne font pas encore l'objet d'un consensus.

Certains auteurs préconisent une anticoagulation de 3 à 6 mois (INR cible voisin de 3), éventuellement suivie par la prescription d'aspirine à faibles doses, et n'envisagent une anticoagulation au long cours qu'en présence d'une thrombose particulièrement sévère, de récurrence ou de facteurs de risque associés. D'autres considèrent que le risque élevé de récurrence au cours du SAPL justifie d'emblée un traitement anticoagulant de durée indéfinie et de forte intensité (INR > 3).

Chez certains patients, les L-A peuvent perturber la mesure du temps de Quick et, par conséquent, la détermination de l'INR, imposant l'utilisation de thromboplastines relativement insensibles aux L-A ou d'autres tests de surveillance biologique, comme la mesure des facteurs vitamine K dépendants, par des méthodes chromogéniques non influencées par les L-A.

• Le traitement des pertes fœtales met en œuvre l'aspirine à faible dose (associée dans certains cas à une corti-

cothérapie) ou l'héparine sous-cutanée, voire l'association de faibles doses d'aspirine et d'héparine.

Inhibiteurs spécifiques des facteurs de la coagulation

Beaucoup plus rares que les L-A, les anticoagulants circulants spécifiques des facteurs de la coagulation, qui induisent une diminution acquise isolée du facteur cible ou perturbent sa fonction, sont potentiellement responsables d'une tendance hémorragique.

• Ces inhibiteurs peuvent être des allo-Ac, apparaissant chez des sujets constitutionnellement déficitaires en un facteur après transfusion de ce facteur.

L'exemple type de ces inhibiteurs est celui des anti-VIII ou anti-IX compliquant le traitement d'environ 10 % des hémophiles polytransfusés.

• Il peut aussi s'agir d'auto-Ac, se manifestant au décours de pathologies dysimmunitaires, infectieuses, néoplasiques, de l'administration de certains médicaments ou, parfois, de façon idiopathique.

Ces inhibiteurs peuvent être dirigés contre n'importe lequel des facteurs plasmatiques de l'hémostase.

Antifacteurs du système contact (prékallikréine, facteur XII, facteur XI)

Sauf d'exceptionnels anti-XI, ils sont sans retentissement hémorragique.

Antifacteurs VIII et IX, antifacteur Willebrand

Les anti-VIII sont les anticoagulants circulants spécifiques le plus souvent rencontrés.

En dehors de l'hémophilie A, les anti-VIII ont été décrits dans diverses maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde), dermatologiques (psoriasis, pemphigus), hématologiques (lymphomes, myélome), en association avec la prise de médicaments (antibiotiques, sulfamides...) et au cours du post-partum. Leur expression clinique est proche de celle de l'hémophilie.

Les anti-VIII et anti-IX sont le plus souvent des Ac IgG, rarement IgM, d'action progressive et thermo-dépendants (actifs à 37 °C).

Les Ac antifacteur Willebrand sont parfois rencontrés au cours de maladies immunologiques, de néoplasies et de syndromes lymphoprolifératifs. Ils se manifestent par des troubles hémorragiques cutanéomuqueux.

La mise en évidence biologique des Ac anti-Willebrand est souvent difficile. Le tableau biologique est le même que celui de la maladie de Willebrand constitutionnelle.

- Mise en évidence de l'inhibiteur : non-correction de l'allongement du test de dépistage après mélange de plasma du patient avec du plasma normal (apporté sous la forme d'un pool parfaitement déplaquetté). Cette étape permet le diagnostic différentiel entre un déficit en facteur(s), dans lequel l'apport de plasma normal corrigera l'allongement du test de dépistage, et la présence d'un inhibiteur (ACC), qui empêchera cette correction.

Le calcul de l'indice de Rosner constitue un bon moyen d'apprécier objectivement une absence de correction. Il est donné par la formule : temps mélange-temps témoin/temps malade × 100.

Un indice de Rosner supérieur ou égal à 15 signe la présence d'un inhibiteur, qui reste à caractériser.

- Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur, permettant un diagnostic différentiel avec les inhibiteurs spécifiques d'un facteur de la coagulation. Cette étape consiste à mettre en évidence, si l'inhibiteur est bien de type L-A, une correction relative du test de coagulation initialement perturbé après ajout de phospholipides concentrés.

Les phospholipides sont apportés par des lysats plaquettaires, des extraits tissulaires ou sous forme purifiée.

- Exclusion d'une anomalie de la coagulation associée au L-A (par exemple, élimination, devant un allongement marqué du TCA, d'un déficit associé en facteur(s) de la voie endogène de la coagulation : VIII, IX, XI, XII).

La présence d'un L-A pouvant entraîner une baisse artificielle concomitante de plusieurs de ces facteurs, il est parfois nécessaire de réaliser leur mesure sur des dilutions progressives du plasma à tester afin d'éliminer l'effet de l'inhibiteur. La persistance de l'abaissement isolé de l'un des facteurs signe alors l'existence d'un déficit associé et/ou d'un inhibiteur spécifique de ce facteur.

Traitement des manifestations thrombotiques du SAPL

- Le traitement des thromboses fait classiquement appel à l'héparine à la phase aiguë, avec relais par une anti-vitamine K. La durée et l'intensité du traitement AVK ne font pas encore l'objet d'un consensus.

Certains auteurs préconisent une anticoagulation de 3 à 6 mois (INR cible voisin de 3), éventuellement suivie par la prescription d'aspirine à faibles doses, et n'envisagent une anticoagulation au long cours qu'en présence d'une thrombose particulièrement sévère, de récurrence ou de facteurs de risque associés. D'autres considèrent que le risque élevé de récurrence au cours du SAPL justifie d'emblée un traitement anticoagulant de durée indéfinie et de forte intensité (INR > 3).

Chez certains patients, les L-A peuvent perturber la mesure du temps de Quick et, par conséquent, la détermination de l'INR, imposant l'utilisation de thromboplastines relativement insensibles aux L-A ou d'autres tests de surveillance biologique, comme la mesure des facteurs vitamine K dépendants, par des méthodes chromogéniques non influencées par les L-A.

- Le traitement des pertes fœtales met en œuvre l'aspirine à faible dose (associée dans certains cas à une corti-

cothérapie) ou l'héparine sous-cutanée, voire l'association de faibles doses d'aspirine et d'héparine.

Inhibiteurs spécifiques des facteurs de la coagulation

Beaucoup plus rares que les L-A, les anticoagulants circulants spécifiques des facteurs de la coagulation, qui induisent une diminution acquise isolée du facteur cible ou perturbent sa fonction, sont potentiellement responsables d'une tendance hémorragique.

- Ces inhibiteurs peuvent être des allo-Ac, apparaissant chez des sujets constitutionnellement déficitaires en un facteur après transfusion de ce facteur.

L'exemple type de ces inhibiteurs est celui des anti-VIII ou anti-IX compliquant le traitement d'environ 10 % des hémophiles polytransfusés.

- Il peut aussi s'agir d'auto-Ac, se manifestant au décours de pathologies dysimmunitaires, infectieuses, néoplasiques, de l'administration de certains médicaments ou, parfois, de façon idiopathique.

Ces inhibiteurs peuvent être dirigés contre n'importe lequel des facteurs plasmatiques de l'hémostase.

Antifacteurs du système contact (prékallikréine, facteur XII, facteur XI)

Sauf d'exceptionnels anti-XI, ils sont sans retentissement hémorragique.

Antifacteurs VIII et IX, antifacteur Willebrand

Les anti-VIII sont les anticoagulants circulants spécifiques le plus souvent rencontrés.

En dehors de l'hémophilie A, les anti-VIII ont été décrits dans diverses maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde), dermatologiques (psoriasis, pemphigus), hématologiques (lymphomes, myélome), en association avec la prise de médicaments (antibiotiques, sulfamides...) et au cours du post-partum. Leur expression clinique est proche de celle de l'hémophilie.

Les anti-VIII et anti-IX sont le plus souvent des Ac IgG, rarement IgM, d'action progressive et thermo-dépendants (actifs à 37 °C).

Les Ac antifacteur Willebrand sont parfois rencontrés au cours de maladies immunologiques, de néoplasies et de syndromes lymphoprolifératifs. Ils se manifestent par des troubles hémorragiques cutanéomuqueux.

La mise en évidence biologique des Ac anti-Willebrand est souvent difficile. Le tableau biologique est le même que celui de la maladie de Willebrand constitutionnelle.

Antifacteurs VII, X, V et II, antithrombine (IIa), antifibrinogène, antifacteur XIII

Des anti-VII, X, V ont exceptionnellement été trouvés dans le cadre de pathologies dysimmunitaires (sida), de néoplasies ou d'antibiothérapies.

Des Ac anti-II sont parfois observés en association avec un L-A (dans un contexte auto-immun ou infectieux), mais ils peuvent aussi être rencontrés en l'absence de ce dernier.

Des Ac antithrombine (IIa) ont été décrits chez des patients traités par des « colles hémostatiques » biologiques contenant de la thrombine bovine lors d'interventions chirurgicales.

Des Ac antifibrinogène peuvent inhiber différentes phases de la fibrinoformation. Les plus classiques sont les antipolymérase, rencontrées au cours des myélomes. D'exceptionnels Ac antifacteur XIII ont pu être mis en évidence au décours de traitements par l'isoniazide. Le syndrome hémorragique occasionné par ces inhibiteurs est extrêmement sévère.

Les antifacteurs XIII ne perturbent aucun des tests de coagulation et ne sont dépistables que par la mesure spécifique du facteur XIII.

Les perturbations des tests de coagulation associées à ces divers inhibiteurs sont résumées dans le *tableau I*.

Situations s'accompagnant d'une synthèse augmentée de protéines de la coagulation

Syndromes inflammatoires

Ils s'accompagnent habituellement :

– d'une augmentation parfois considérable du fibrinogène, pouvant dépasser 12, voire 15 g/l ;

Du fait de l'activité antithrombine du fibrinogène, les hyperfibrinogénémies peuvent être responsables d'allongements des tests globaux de la coagulation : temps de thrombine mais aussi TQ et TCA.

– d'une augmentation du facteur VIII (et du facteur Wilibrand) qui, au contraire, peut entraîner un raccourcissement « artéfactuel » du TCA.

En cas de traitement par héparine non fractionnée, ce raccourcissement du TCA prétraitement peut être une cause de discordance entre degré d'allongement du TCA et héparinémie circulante. Dans cette situation, la mesure de l'héparinémie par technique chromogénique paraît plus représentative de l'équilibre du traitement anticoagulant.

Grossesse

La grossesse représente un état d'« hypercoagulabilité ». De façon générale, les facteurs de la coagulation ont tendance à augmenter au cours de la grossesse, alors que certains inhibiteurs physiologiques de la coagulation diminuent, ainsi que le potentiel fibrinolytique global.

Plaquettes

En dehors d'une discrète diminution liée à l'hémodilution, le nombre de plaquettes n'est pas significativement modifié. Leurs fonctions ne sont pas perturbées, à l'exception d'une augmentation de la sensibilité des plaquettes à l'ADP, parfois observée en fin de grossesse.

Facteur Willebrand

Le taux de facteur Willebrand est très augmenté (2 à 3 fois le taux de base) au cours de la grossesse. Cette élévation est due à l'effet stimulant des œstrogènes sur la synthèse du facteur Willebrand par les cellules endothéliales. Il s'élève précocement et progressivement, attei-

TABLEAU I Effet des inhibiteurs spécifiques sur les tests usuels de coagulation.

	TP	TCA	TT	TR	Autres
Anti-VIII	N	↗	N	N	F VIII ↘
Anti-IX	N	↗	N	N	F IX ↘
Antifacteurs contact (XI, XII*, PK*, KHPM*)	N	↗	N	N	F cible
Anti-Willebrand	N	±↗	N	N	TS ↗ F. Willebrand ↘
Anti-VII	↘	N	N	N	F VII ↘
Anti-V, X, II	↘	↗	N	N	F cible ↘
Antithrombine	±↘	±↗	↗	N	
Antifibrinogène (antipolymérase)	±↘	±↗	↗	↗	Fibrinogène normal
Anti-XIII	N	N	N	N	F XIII ↘↘

TP = taux de prothrombine ; TT = temps de thrombine ; TR = temps de reptilase ; TS = temps de saignement ; N = normal.
* Inhibiteurs sans conséquence clinique.

gnant un maximum en fin de grossesse et chutant assez rapidement ensuite.

Le diagnostic d'une forme modérée de maladie de Willebrand peut s'avérer impossible en cours de grossesse.

Facteurs de la coagulation

Le fibrinogène augmente dès le premier trimestre, atteignant un taux de 5 à 7 g/l en fin de grossesse. Le facteur VII atteint fréquemment 200 à 300 %. Le facteur II, le facteur X et le facteur V montrent une élévation généralement plus modérée (150 à 200 %). Le facteur VIII augmente parallèlement au facteur Willebrand. Il est en moyenne multiplié par 2 en fin de grossesse.

Le taux des facteurs de la coagulation se normalise habituellement en 3 à 6 semaines après l'accouchement, à l'exception du facteur VII, qui chute rapidement après la délivrance.

Inhibiteurs de la coagulation

L'antithrombine subit une diminution modérée (environ 10 %), et revient à son taux de base en 7 à 10 jours après l'accouchement.

Une augmentation de la protéine C se manifeste à partir du 2^e trimestre, atteignant 120 à 130 % de la valeur normale en fin de grossesse et restant élevée pendant le post-partum.

À l'inverse, la protéine S subit une diminution significative (de l'ordre de 50 %) au cours du 2^e trimestre, revenant à la normale en quelques semaines après l'accouchement.

Modifications de la fibrinolyse

Une diminution du potentiel fibrinolytique physiologique est souvent observée au cours de la grossesse.

- Le taux de plasminogène augmente parallèlement à celui du fibrinogène, dès le premier trimestre. Cette élévation atteint 30 % en fin de grossesse. Le plasminogène revient rapidement à son taux de base au cours du post-partum.

- L'activité fibrinolytique circulante, évaluée par la mesure du temps de lyse du caillot d'euglobulines, diminue notablement à partir du 2^e trimestre. L'activité fibrinolytique s'élève brusquement au moment de la délivrance.

La remontée au moment de la délivrance semble due à la fois au stress lié à l'accouchement et à la diminution brutale des PAI-1 et 2, inhibiteurs de la fibrinolyse, en partie d'origine placentaire.

- Le PAI-1, d'origine à la fois endothéliale et placentaire, augmente à partir de la 20^e semaine pour atteindre, à terme, une valeur environ 3 fois supérieure au taux de base. Immédiatement après la délivrance, le taux de PAI-1 chute brutalement, revenant à la normale en moins de 3 jours.

- Le PAI-2, d'origine essentiellement placentaire, apparaît dès la 8^e semaine. Son taux s'élève régulièrement jus-

qu'au terme. Le PAI-2 chute après la délivrance, mais sa diminution est moins rapide que celle du PAI-1.

L'augmentation des taux de PAI-1 et PAI-2 semble en grande partie responsable des altérations du système fibrinolytique associées à la grossesse.

Signes biologiques d'activation de la coagulation au cours de la grossesse normale

Il existe, dès la 10^e semaine, une activation de la coagulation objectivée par une augmentation significative de marqueurs biologiques comme le fibrinopeptide A, les complexes thrombine-antithrombine et le fragment 1 + 2 de la prothrombine, par une élévation des PDF et D-Dimères et par l'apparition, en fin de grossesse, de complexes solubles.

Le placenta est à l'origine d'une libération de thromboplastine tissulaire, conduisant à la formation de thrombine, par activation de la coagulation extrinsèque. L'hypercoagulabilité liée à la grossesse favorise, notamment au niveau des vaisseaux placentaires, la formation et le dépôt de fibrine. L'exagération de ce processus de coagulation peut être à l'origine de manifestations thrombo-emboliques veineuses, survenant pour un tiers pendant la grossesse, pour deux tiers au cours du post-partum.

Insuffisance rénale

- L'insuffisance rénale chronique s'accompagne fréquemment de manifestations hémorragiques, le plus souvent liées à des troubles de l'hémostase primaire. L'allongement du temps de saignement observé dans cette pathologie s'explique à la fois par des anomalies fonctionnelles plaquettaires et par l'anémie, souvent majeure qui perturbe l'interaction plaquettes-vaisseaux. Il peut être majoré par l'existence d'une thrombopénie.

La correction de l'anémie par l'administration d'érythropoïétine contribue à l'amélioration du syndrome hémorragique. Malgré l'absence de déficit en facteur Willebrand, l'administration de DDAVP peut aussi permettre de corriger le temps de saignement.

- Le syndrome néphrotique, au contraire, représente un état d'« hypercoagulabilité » au cours duquel les complications thrombotiques sont fréquentes.

Les thromboses sont essentiellement veineuses, souvent compliquées d'embolie pulmonaire. L'incidence des thromboses de la veine rénale atteint 30 à 40 %.

Les anomalies prothrombotiques de l'hémostase associées au syndrome néphrotique concernent :

- l'hémostase primaire : hyperplaquetose dans 50 % des cas et hyperagrégabilité plaquettaire constante ;
- la coagulation : augmentation importante de divers facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur VIII, facteur Willebrand, facteur V), associée à une baisse parfois marquée de l'antithrombine ;
- la fibrinolyse : diminution de l'activité fibrinolytique globale, liée à l'hypoalbuminémie (responsable d'une

diminution de la liaison du plasminogène au caillot de fibrine).

Anomalies de la coagulation consécutives à une transfusion massive ou à une hémodilution

Transfusion massive

Les troubles de l'hémostase sont constants au cours des transfusions massives, mais la survenue de manifestations hémorragiques liées au protocole transfusionnel ne s'observe que rarement.

Les transfusions massives correspondent à un apport transfusionnel supérieur à une masse sanguine ou 10 concentrés globulaires en 24 heures.

La stratégie substitutive en cas de déperdition hémorragique fait appel à la perfusion de solutés de remplissage (cristalloïdes, colloïdes), d'albumine et de concentrés érythrocytaires, tous ces produits étant dépourvus de facteurs de la coagulation. On observe donc une baisse constante, précoce et progressive de l'ensemble de ces facteurs, objectivée par un allongement parfois marqué du TQ et du TCA.

Outre l'effet dilutionnel, la baisse des facteurs coagulants est parfois majorée par un processus de consommation, qui doit être évoqué devant une chute brutale secondaire de certains facteurs (facteur V, fibrinogène) et des plaquettes.

Cette coagulopathie de consommation est liée à la libération traumatique de facteur tissulaire, à la durée et la sévérité du choc hypovolémique, à l'hypothermie induite par la température des produits transfusés.

En outre, l'apport massif de concentrés érythrocytaires ou plaquettaires, qui contiennent en tant qu'anticoagulants du citrate de sodium, est parfois responsable d'une « intoxication citratée » avec chute du calcium ionisé et troubles de la coagulation associés.

Le délai nécessaire à un retour à la normale est variable selon les facteurs : rapide pour le facteur VIII et le fibrinogène, plus progressif (36 à 48 h) pour les facteurs du complexe prothrombinique II, V, VII et X.

Outre les perturbations de la coagulation, la survenue d'une thrombopénie est constante lors de transfusions massives. L'intensité de la thrombopénie est proportionnelle à l'importance de la transfusion (chute des plaquettes d'environ 50 % après substitution d'une masse sanguine). En l'absence de coagulopathie de consommation associée, la thrombopénie régresse en 72 heures environ. Elle est fréquemment suivie d'une hyperplaquettose réactionnelle.

Hémodilution

Les hémodilutions intentionnelles consistent à prélever du sang et à le remplacer par des solutés macromoléculaires (dextran, albumine, gélatines) pour amener l'hématocrite autour de 30 %.

Les hémodilutions intentionnelles ont pour but d'améliorer les conditions hémorhéologiques et de minimiser les pertes hémorragiques dans un contexte chirurgical, notamment en orthopédie.

Plaquettes et facteurs de la coagulation sont dilués et des conséquences hémorragiques peuvent se manifester au-dessous de 30 % d'hématocrite.

Parmi les substituts colloïdaux du plasma, seuls les dextrans ont une action directement inhibitrice sur l'hémostase, indépendamment de l'effet dilutionnel. Cette action s'exerce principalement à deux niveaux :

- diminution du facteur Willebrand plasmatique, s'accompagnant d'un allongement du temps de saignement ;

Cet effet, qui atteint son maximum quelques heures après la perfusion de dextran, serait lié à une altération de la structure multimérique du facteur Willebrand, avec diminution des multimères de haut poids moléculaire.

- altération de la polymérisation de la fibrine, rendant les caillots formés plus sensibles à la fibrinolyse.

La perfusion de DDAVP permet de prévenir les complications hémorragiques liées à l'effet inhibiteur du dextran sur l'hémostase primaire.

Coagulation intravasculaire disséminée

J. Goudemand

Les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) sont des syndromes caractérisés par une activation anormale de la coagulation. Il en résulte une génération excessive de thrombine, une diminution de la concentration plasmatique de plusieurs facteurs de la coagulation en particulier du fibrinogène, le dépôt de fibrine dans la microcirculation et l'activation du système fibrinolytique. Les CIVD ne sont pas des entités pathologiques mais sont la résultante d'affections primitives variées.

Cliniquement, les CIVD s'expriment par un syndrome hémorragique lié à la diminution des facteurs de la coagulation et à la réponse fibrinolytique. Il s'y associe un processus microthrombotique responsable de lésions tissulaires diverses qui aggravent le pronostic. Dans certains cas, les CIVD n'ont qu'une expression purement biologique. À l'inverse, la symptomatologie hémorragique et/ou thrombotique peut parfois dominer totalement le tableau clinique en masquant l'affection initiale.

Physiopathologie

Les processus mis en œuvre dans les CIVD sont primitivement ceux de l'hémostase normale : adhésion et agrégation plaquettaire, activation des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation, activation des inhibiteurs physiologiques. Il y a cependant un phénomène d'échappement aux systèmes de contrôle aboutissant à la production permanente ou récurrente de thrombine et à la formation en quantité excessive de fibrine. La fibrinolyse secondaire entraîne la dégradation de la fibrine mais aussi du fibrinogène, aggravant ainsi l'hypofibrinogénémie. Hémorragie, choc, hypoxie contribuent à la défaillance organique.

Facteurs déclenchants

Lésions tissulaires

Les lésions tissulaires libèrent dans la circulation des substances à activité thromboplastinique de type facteur tissulaire (FT) qui activent la voie extrinsèque de la coagulation par la constitution de complexes FT-facteur VIIa. Ce mécanisme est particulièrement observé en cas de :

- lésions de certains tissus spécialement riches en FT (utérus, poumon, prostate), d'où les risques de CIVD en cas de chirurgie portant sur ces organes ;
- pathologies obstétricales type hématome rétroplacentaire, rétention prolongée d'œuf mort ;
- pathologies néoplasiques ou leucémiques, en particulier en cas de lyse cellulaire brutale ;
- traumatismes importants (syndromes d'écrasement, traumatismes cérébraux).

Le FT peut aussi être produit directement par les monocytes-macrophages en réponse à certains stimuli : endotoxine bactérienne, cytokines, immunoglobulines agrégées, anaphylatoxines. Ce mécanisme est particulièrement évoqué au cours des infections bactériennes à germes Gram⁻ type méningococcémie, certaines leucémies, des réactions transfusionnelles, des réactions anaphylactiques.

Lésions endothéliales

Lors des processus infectieux (infections bactériennes, virales, parasitaires), l'endothélium peut se trouver altéré et perdre ses propriétés physiologiques de non-thrombogénicité.

En présence d'endotoxine bactérienne, les monocytes-macrophages produisent ainsi du TNF, qui exerce une action procoagulante sur les cellules endothéliales en

augmentant la production de FT, en diminuant l'activation de la protéine C, en diminuant la fibrinolyse.

En outre, le TNF facilite l'adhésion des granulocytes à la surface de l'endothélium. Les granulocytes activés libèrent différentes substances (élastase, cathepsine G, radicaux oxygénés...) qui vont altérer l'endothélium.

En l'absence d'endotoxine, les agents infectieux peuvent déclencher une CIVD en activant le complément ou le système contact. Les complexes Ag-Ac, l'hypoxie, l'acidose sont capables d'altérer l'endothélium et d'activer la coagulation.

En cas de malformations vasculaires type hémangiomes géants (syndrome de Kasabach-Merritt) ou anévrismes des gros vaisseaux, les structures sous-endothéliales se trouvent anormalement exposées au flux sanguin, amorçant ainsi l'activation de la coagulation.

Conséquences

Activation de la coagulation

L'événement pathologique majeur au cours des CIVD est la production de grandes quantités de thrombine, avec pour conséquences : la transformation du fibrinogène en fibrine, l'activation des facteurs de la coagulation (en particulier des facteurs V, VIII, VII, du système contact), l'activation des plaquettes, l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium, la stimulation de la cellule endothéliale et la libération de substances procoagulantes (FT, vWF, PAI), ou profibrinolytiques (t-PA). On constate de ce fait un phénomène de consommation des facteurs de la coagulation, en particulier du fibrinogène et des plaquettes.

Mise en jeu des systèmes régulateurs de la coagulation

- L'antithrombine est le principal inhibiteur physiologique de la thrombine circulante et des formes activées des facteurs de la coagulation, à l'exception des facteurs Va, VIIIa, VIIa. Son action est considérablement renforcée par l'héparine. Les taux d'antithrombine sont diminués au cours des CIVD.
- La protéine C : lorsqu'elle se lie à la thrombomoduline (protéine membranaire de la cellule endothéliale), la thrombine perd ses propriétés anticoagulantes et se transforme en un puissant activateur de la protéine C. La protéine C activée (PCa) inactive les facteurs Va et VIIIa en présence de son cofacteur, la protéine S. La protéine C est diminuée dans les CIVD.

Les modifications portant sur la protéine S sont plus complexes : seule la fraction libre de la protéine S (qui est la forme fonctionnelle), non liée à la C4b-BP, est en général diminuée alors que le taux de la protéine S totale est normal, voire augmenté.

- Le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), produit par les cellules endothéliales et les plaquettes, constitue un complexe quaternaire FT-VIIIa-Xa-TFPI, dans lequel les

facteurs VIIa et Xa sont inactivés. Cependant, les taux de TFPI apparaissent normaux, voire augmentés, dans les CIVD, y compris septiques, ce qui montre qu'en cas de production continue de FT, les complexes FT-VIIIa continuent à se former en dépit d'un taux suffisant de TFPI.

Activation de la fibrinolyse

En réponse à l'activation de la coagulation, la fibrinolyse est activée. Dans les conditions physiologiques, cette réponse fibrinolytique est essentielle à la disparition des dépôts de fibrine. La fibrinolyse se trouvant activée en permanence, l' α_2 -antiplasmine ne suffit plus à neutraliser toute la plasmine produite. Celle-ci dégrade, outre son substrat naturel la fibrine, le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation, aggravant la tendance hémorragique. De plus, elle active le complément, favorisant les troubles de la perméabilité vasculaire.

L'action de la plasmine sur le fibrinogène produit différents fragments de dégradation X, Y, D... L'action de la plasmine sur la fibrine produit des fragments différents : DD, DDE...

Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine sont rassemblés sous l'appellation PDF. Les PDF vont exercer plusieurs effets négatifs : inhibition de la polymérisation de la fibrine, action antithrombine, occupation du récepteur plaquettaire du fibrinogène (et troubles de l'agrégation plaquettaire).

Principales étiologies

Les principales circonstances étiologiques des CIVD sont présentées dans le *tableau I*.

Pathologies obstétricales

- Hématome rétroplacentaire : une CIVD se voit dans 40% des cas, entraînant un syndrome hémorragique majeur compliqué rapidement par un état de choc.
- Rétention d'œuf mort : une CIVD chronique se développe progressivement en 4 à 5 semaines, entraînant peu d'hémorragies mais un risque d'insuffisance rénale.
- Embolie amniotique : une CIVD avec réaction fibrinolytique majeure se développe de façon fulgurante.
- Éclampsie : elle augmente le risque d'hématome rétroplacentaire.
- Infections utérines : souvent secondaires à des avortements septiques à germes Gram⁻.

TABLEAU I Circonstances étiologiques des CIVD.

Obstétrique	<ul style="list-style-type: none"> - hématome rétroplacentaire - embolie amniotique - rétention d'œuf mort - éclampsie - placenta prævia - môle hydatiforme
Infections	<ul style="list-style-type: none"> - bactériennes - virales (rubéole, variole, varicelle, herpès, CMV...) - mycotiques (histoplasmosse, aspergillose) - parasitaires (paludisme, kala-azar, trypanosomiasés...) - rickettsioses
Néoplasies	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs solides : <ul style="list-style-type: none"> - carcinomes : prostate, estomac, rein, ovaire, sein - neuroblastomes - mélanomes - rhabdomyosarcomes • Leucémies : <ul style="list-style-type: none"> - aiguës : lymphoblastiques ou non lymphoblastiques - chroniques : LMC
Lésions tissulaires massives	<ul style="list-style-type: none"> - traumatismes majeurs - brûlures étendues - chirurgie lourde - circulation extracorporelle - embolie graisseuse
Hémolyses intravasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - hémolyses aiguës post-transfusionnelles - hémolyse médicamenteuse - hémoglobinurie nocturne paroxystique - drépanocytose
Anomalies vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Malformatives : <ul style="list-style-type: none"> - hémangiomes géants (Kasabach-Meritt) - anévrismes artériels - coarctation aortique • Collagénoses : <ul style="list-style-type: none"> - vascularites aiguës (syndrome de Kawasaki) - arthrite rhumatoïde - lupus érythémateux • Hypoxie et hypoperfusion : <ul style="list-style-type: none"> - chocs - hypothermie - syndrome hémolytique et urémique - infarctus du myocarde
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - réactions Ag-Ac ou anaphylactiques - affections hépatiques aiguës et chroniques - rejet de greffe - venins de serpent

Infections

Toutes les infections bactériennes, virales, mycotiques, parasitaires ou les rickettsioses sont susceptibles d'entraîner une CIVD. Le risque est particulièrement élevé en cas de bactéries Gram⁻.

Le purpura fulminans est une forme particulièrement grave de CIVD survenant quelques jours après une infection à germes variés (méningocoques, streptocoques, staphylocoques), surtout chez l'enfant et comportant une part nécrotique importante.

Affections néoplasiques

• Tumeurs solides : elles s'accompagnent fréquemment de CIVD chronique ; le traitement de la tumeur améliore la symptomatologie, sauf en cas de tumeur prostatique, dont la lyse s'accompagne d'une exacerbation du processus.

• Leucémies à promyélocytes : compliquées dans 60 à 100 % des cas par une CIVD associée à une composante fibrinolytique et protéolytique d'origine blastique.

Manifestations cliniques

Formes aiguës

Les CIVD aiguës comportent :

- un syndrome hémorragique habituellement brutal et sévère avec :
 - des hémorragies cutanéomuqueuses : ecchymoses, pétéchie, épistaxis, gingivorragies, saignement des points de ponction ; des ecchymoses extensives à évolution nécrotique peuvent se constituer (*purpura fulminans*) ;
 - des hémorragies gastro-intestinales, hématuries, hémoptysies, épanchements intrapleuraux, hémorragies intracrâniennes ;
 - en contexte chirurgical, des saignements peropératoires en nappe, des hémorragies de la plaie, des drains, des cathéters... ;
- des manifestations thrombotiques responsables d'une défaillance viscérale multiple liée à l'hypoxie et l'hypoperfusion, et dont les expressions sont variées :
 - cutanées : ischémie, gangrène périphérique ;
 - rénales : oligoanurie, hyperazotémie, nécrose corticale ;
 - pulmonaires : syndrome de détresse respiratoire aiguë ;
 - neurologiques : confusion, coma ;
 - digestives : ulcérations aiguës ;
 - hépatiques : syndrome de Budd-Chiari ;
- un état de choc, habituellement hors de proportion avec le syndrome hémorragique.

Formes chroniques

Les CIVD à évolution chronique sont rencontrées au cours des néoplasies, affections inflammatoires chroniques, hépatiques (insuffisance hépatique chronique), cardiovasculaires (infarctus du myocarde) et certaines pathologies obstétricales (éclampsie, pré-éclampsie, rétention de fœtus mort).

Le syndrome hémorragique est habituellement discret, limité à quelques ecchymoses et épistaxis. La composante thrombotique est d'ordre microthrombotique, pouvant induire une insuffisance rénale, des manifestations neurologiques à type de confusion mentale ; plus rarement, on observe des thromboses veineuses.

Ces manifestations évoluent de façon intermittente ou continue durant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Des événements comme une infection, une intervention chirurgicale peuvent subitement accélérer le processus.

Diagnostic

Diagnostic positif

Il repose sur les arguments suivants.

- Diminution des plaquettes : le plus souvent les plaquettes sont comprises entre 50 et $100 \times 10^9/l$. La thrombopénie peut être plus sévère.

La thrombopénie peut même manquer en apparence si le chiffre initial des plaquettes est élevé.

- Allongement des tests globaux de coagulation : TCA, temps de Quick et temps de thrombine sont allongés de façon variable selon la gravité du processus.

- Diminution des facteurs de la coagulation : l'hypofibrinogénémie peut longtemps rester modérée ($> 1 \text{ g/l}$), voire absente, mais il faut tenir compte de son taux initial. Les facteurs V, X, XII, XIII, prékallicroïne sont plus diminués que les facteurs VII, IX, XI. Le taux de facteur II est variable.

Habituellement, le facteur V est plus diminué que les autres facteurs du complexe prothrombinique. Le facteur VIII en théorie consommé lors de la coagulation, apparaît souvent normal, voire augmenté, ce qui est lié à son mode de dosage sensible à l'effet des formes activées de certains facteurs de la coagulation dont la thrombine.

- Diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, AT et protéine C, variable selon l'intensité du processus.

- Signes d'hyperfibrinolyse : augmentation des PDF, augmentation des D-Dimères, présence de complexes solubles (complexes formés par l'association des PDF avec les monomères de fibrine), raccourcissement du temps de lyse des euglobulines, diminution de l' α_2 antiplasmine et du plasminogène.

- Apparition de marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse : complexes thrombine-anti-

thrombine (TAT), fragments 1 et 2 de la prothrombine (F1 + 2) traduisant l'action du facteur Xa sur la prothrombine, fibrinopeptide A (FpA) marquant l'action de la thrombine sur le fibrinogène, complexes plasmin- α_2 antiplasmine (PAP).

Ces marqueurs sont dosés par des méthodes immunoenzymologiques peu adaptées à l'urgence. Néanmoins, ils peuvent être utiles au diagnostic de certaines formes chroniques et à la compréhension de la physiopathologie.

- Arguments indirects :

- présence de schizocytes dans 50 % des cas ;
- signes discrets d'hémolyse intravasculaire : diminution de l'haptoglobine, augmentation de la LDH, plus rarement hémoglobinémie et hémoglobinurie.

Ces signes sont liés à une hémolyse mécanique par fragmentation des érythrocytes sur les microthrombi.

Au total, le diagnostic de CIVD repose habituellement sur la surveillance de paramètres simples :

- diminution des plaquettes ;
- allongement du TCA, du temps de Quick, du temps de thrombine ;
- diminution des facteurs II, VII + X et surtout du facteur V ;
- élévation des PDF et D-Dimères ;
- présence de complexes solubles.

Ces tests doivent impérativement être répétés pour apprécier l'évolution de la CIVD.

Diagnostic différentiel

Fibrinogénolyse primitive

Il s'agit d'une situation au cours de laquelle la fibrinolyse est primitive et ne fait pas suite à une activation de la coagulation et au dépôt de fibrine. Ce processus exceptionnel peut être rencontré en cas d'embolie amniotique, de certains cancers, de chirurgie pulmonaire ou hépatique. Le tableau biologique est proche de celui des CIVD avec quelques nuances (tabl. II) :

- plaquettes normales ou peu abaissées ;
- hypofibrinogénémie majeure ($< 1 \text{ g/l}$) ;
- diminution importante des facteurs V et VIII ;
- PDF très élevés alors que les D-Dimères sont presque normaux ;
- absence de complexes solubles ;
- temps de lyse des euglobulines très raccourci (< 15 minutes).

Insuffisance hépatique sévère

L'insuffisance hépatique peut s'accompagner d'une CIVD chronique. Celle-ci peut néanmoins manquer. On constate alors que :

- le fibrinogène est normal ou peu abaissé ;
- l'ensemble des facteurs de la coagulation est abaissé alors que le facteur VIII est au contraire franchement augmenté ;
- les PDF sont absents ou peu augmentés ;

TABLEAU II Diagnostic biologique des CIVD, fibrinogénolyse primitive, insuffisance hépatique sévère.

	CIVD	Fibrinogénolyse primitive	Insuffisance hépatique sévère
Plaquettes	très diminuées	N	diminuées
Fibrinogène	diminué	très diminué	diminué
Facteur V	très diminué	diminué	diminué
Facteur VII + X	diminués	N	très diminués
Facteur II	diminué	N	très diminué
Facteur VIII	N ou augmenté	diminué	augmenté
AT	diminué	N	diminué
Complexes solubles	présents	absents	absents
Temps de lyse des euglobulines	N ou raccourci	très raccourci	N ou raccourci
PDF	augmentés	très augmentés	N ou augmentés
D dimères	augmentés	N	N
TAT	augmentés	N	N
F1 + 2	augmentés	N	N
FpA	augmentés	N	N
PAP	augmentés	augmentés	N

N = normal.

- les complexes solubles sont absents ;
- le temps de lyse des euglobulines est normal ou peu raccourci.

Évolution et traitement

En l'absence de traitement, l'évolution des CIVD se fait vers l'aggravation du syndrome hémorragique et la défaillance viscérale multiple avec un risque de mortalité globalement apprécié à 80 %, mais fonction de la pathologie sous-jacente qui a, elle-même, son pronostic.

Traitement de l'affection causale

Le traitement de l'affection causale est prioritaire, parfois suffisant pour corriger rapidement l'ensemble des troubles de l'hémostase.

Traitement spécifique de la CIVD

Héparinothérapie

Le recours à l'héparine peut paraître paradoxal en cas de manifestations hémorragiques mais il peut être nécessaire pour interrompre le « cercle vicieux » de la CIVD. Il est préférable de débiter à doses faibles (5 à 10 U/kg/h) afin d'apprécier son effet sur le bilan biologique et les manifestations hémorragiques. En cas de réponse favorable (stabilisation ou amélioration de la thrombopénie et de l'hypofibrinogénémie), les doses peuvent être augmentées à 15 à 20 U/kg/h.

Compensation du déficit des facteurs de la coagulation et de la thrombopénie

En cas d'effondrement des facteurs de la coagulation et de syndrome hémorragique grave, la compensation du déficit des facteurs plasmatiques de la coagulation peut être envisagée. Elle doit être prudente et se faire sous couvert du traitement anticoagulant.

L'apport incontrôlé des facteurs manquants entretient le processus de consommation, augmente la production de PDF et aggrave les troubles de l'hémostase. Le traitement substitutif ne doit donc être entrepris que lorsque la situation est à peu près stabilisée.

On recourt habituellement au plasma frais congelé (10 à 15 ml/kg) qui apporte tous les facteurs de la coagulation et limite le risque thrombogène. Il peut être nécessaire d'apporter du fibrinogène (2 à 10 g/j). En cas de thrombopénies sévères, des concentrés plaquettaires peuvent être transfusés.

Dans tous les cas, il est préférable de s'abstenir totalement de l'administration de PPSB qui, certes, a l'avantage d'apporter de façon concentrée les facteurs vitamine K dépendants mais augmentent le risque thrombogène du fait de leur contenu en facteurs activés de la coagulation (IXa, IIa, VIIa).

Concentrés d'antithrombine

L'effondrement des taux d'antithrombine supprime l'un des principaux mécanismes de défense contre l'activation de la coagulation. Dans cette situation, surtout rencontrée dans les chocs septiques, les concentrés d'antithrombine peuvent être apportés à très fortes doses (90 à 120 U/kg/j). Ce traitement onéreux doit être réservé à quelques situations exceptionnelles.

Anomalies héréditaires de la coagulation responsables de thrombose

M. Aiach, M. Alhenc-Gelas

L'hémostase est un système complexe faisant appel aux plaquettes, aux cellules endothéliales vasculaires et à un réseau de protéines plasmatiques. Ce mécanisme est normalement déclenché dans le secteur extravasculaire pour colmater une blessure et arrêter l'hémorragie. La thrombose résulte d'une activation de l'hémostase à l'intérieur du système vasculaire.

La thrombine est l'enzyme clé de l'équilibre entre la fonction hémostatique normale et les mécanismes qui limitent la formation et l'extension des thromboses. Générée localement et à forte concentration à la surface des plaquettes activées, elle recrute d'autres plaquettes, coagule le fibrinogène et accélère sa propre formation en activant les facteurs V et VIII. Diluée dans le flux circulatoire, la thrombine est maintenue en dessous d'un seuil critique par plusieurs mécanismes inhibiteurs, dont l'antithrombine et le système de la protéine C sont les principaux. La défaillance de ces inhibiteurs, qui sont des antithrombotiques naturels, conduit à un risque thrombotique.

Les anomalies constitutionnelles des mécanismes inhibiteurs de la coagulation sont accompagnées, avec une fréquence élevée, de complications thrombotiques dans les situations à risque classiques, voire spontanées.

Antithrombine

L'antithrombine (AT) (anciennement appelée AT III) est un inhibiteur de la thrombine, du facteur Xa et des autres sérines protéases du système de la coagulation. La formation de complexes inactifs entre l'AT et les facteurs activés est considérablement augmentée en présence d'héparine. *In vivo*, les molécules de sulfate d'hépa-

rine présentes à la surface des cellules endothéliales ont la même faculté que l'héparine d'activer l'AT.

La relation entre thrombophilie et déficit en AT est clairement démontrée. La transmission du déficit s'effectue sur le mode autosomique dominant, les hétérozygotes ayant des concentrations diminuées de moitié. La prévalence des déficits en AT dans la population générale est estimée entre 1/2 000 et 1/5 000. La notion d'un facteur déclenchant tel que alitement, chirurgie, grossesse, est souvent retrouvée à l'origine d'un accident aigu chez un sujet déficitaire et ne doit pas dispenser de l'enquête étiologique.

Une méta-analyse de 62 familles montre que la prévalence d'accidents thrombotiques cliniques chez les sujets porteurs d'un déficit en AT est de 51 %.

Types de déficit

- Les déficits de type I sont les plus fréquents, caractérisés par la synthèse réduite d'une protéine normale.
- Les déficits de type II sont des déficits qualitatifs, caractérisés par la synthèse d'une protéine anormale, incapable de neutraliser la thrombine (type II *reactive site* ou RS), ou incapable de fixer l'héparine (type II *heparin binding site* ou HBS). Cette distinction est importante : l'expression clinique observée dans les types II RS est identique à celle des types I ; en revanche, dans le type II HBS, le risque thrombotique est faible, voire comparable à celui des sujets non déficitaires, chez les hétérozygotes. Le type II HBS est très rarement observé à l'état homozygote.

Diagnostic des déficits

L'association de méthodes mesurant l'activité de la protéine en présence et en l'absence d'héparine avec une méthode immunologique permet de faire le diagnostic et de typer le déficit.

Le dépistage s'effectue par la mesure de l'activité cofacteur de l'héparine qui décèle l'ensemble des anomalies. Cette mesure, pour être spécifique, doit utiliser la thrombine bovine ou le facteur Xa et mesurer la vitesse initiale de l'inhibition de l'une de ces protéases en présence d'héparine. Lorsque l'activité cofacteur de l'héparine est abaissée ($\leq 80\%$), il est impératif de réaliser un dosage par une méthode immunologique. Ce dosage permet de confirmer un déficit de type I si la concentration est inférieure à 80% , et de suspecter un déficit de type II s'il existe une divergence avec l'activité cofacteur de l'héparine. Dans ce cas, il est nécessaire de mesurer l'activité antithrombine ou antifacteur Xa en l'absence d'héparine (activité progressive) pour différencier les types II HBS et II RS.

Le dépistage des déficits héréditaires en AT doit se faire par la mesure de l'activité cofacteur de l'héparine avec un substrat synthétique. Une activité basse ($< 80\%$) doit être vérifiée sur un second prélèvement qui permettra de mettre en œuvre le dosage immunologique pour typer le déficit (tabl. I).

TABLEAU I Différents types de déficit en antithrombine.

	Type I	Type II	
		RS	HBS
Activité cofacteur de l'héparine (%)	≤ 80	≤ 80	≤ 80
Activité antithrombine progressive (%)	≤ 80	≤ 80	80-120
Protéine immunoréactive (%)	≤ 80	80-120	80-120

RS : reactive site ; HBS : heparin binding site.

Système de la protéine C

Ce système est basé sur l'action d'une enzyme, la protéine C activée (PCa), qui inhibe la génération de thrombine par protéolyse de deux facteurs de la coagulation, le facteur Va et le facteur VIIIa. La protéine C circule sous la forme d'un zymogène vitamine K dépendant (comme les facteurs II, VII, IX et X) qui est activé par la thrombine fixée à un récepteur présent à la surface de l'endothélium vasculaire, la thrombomoduline. Sous cette forme, la thrombine perd ses propriétés prothrombotiques pour devenir l'activateur d'un mécanisme antithrombotique. L'interaction de la PCa avec ses substrats, les facteurs Va et VIIIa, requiert sa fixation sur un phospholipide (plaquettaire ou endothélial) et la présence d'un cofacteur protéique, la protéine S, autre protéine vitamine K dépendante (fig. 1).

À côté des déficits en protéine C, en protéine S, une anomalie du système de la protéine C se traduit par une diminution de l'activité anticoagulante de la PCa purifiée, ajoutée au plasma du patient qui présente donc une « résistance à la PCa » ; le facteur V, substrat de la PCa, est le support moléculaire de cette anomalie.

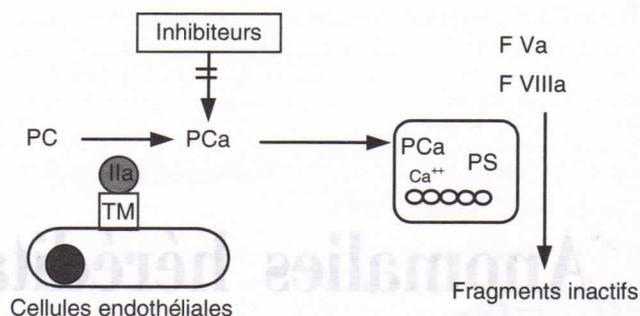


Figure 1 Mécanisme d'action du système de la protéine C.

Déficits héréditaires en protéine C

Types de déficit

— Déficits quantitatifs

Les déficits quantitatifs (type I) ont une traduction clinique plus ou moins sévère.

- Les sujets homozygotes ont une concentration circulante basse (0 à 30%). Certains d'entre eux présentent à la naissance des complications thrombotiques sévères, avec fréquemment un purpura fulminans. Elles entraînent des séquelles neurologiques et/ou des amputations consécutives aux nécroses tissulaires. En l'absence de traitement par des concentrés de protéine C, l'issue est rapidement fatale. Lorsqu'une faible concentration circulante de protéine C subsiste, les complications sont moins sévères et se limitent à des thromboses veineuses profondes, apparaissant plus tardivement.

- La forme hétérozygote du déficit est beaucoup plus fréquente et se traduit, comme le déficit en AT, par une maladie thrombo-embolique récidivante débutant à l'âge adulte. Un certain nombre de sujets déficitaires restent asymptomatiques.

— Déficits qualitatifs

Les déficits qualitatifs (type II) représentent environ 10% de la totalité des déficits héréditaires. Il en existe deux types caractérisés par une concentration circulante normale, associée soit à une activité protéasique diminuée, décelée avec les méthodes amidolytiques, soit à un défaut de l'activité anticoagulante, décelé seulement avec les méthodes de coagulation.

Diagnostic des déficits (tabl. II)

Le diagnostic biologique des déficits héréditaires en protéine C est rendu difficile par la variété des anomalies moléculaires responsables du déficit. Des concentrations de protéine C entre 60 et 80% sont observées aussi bien chez des sujets normaux que chez des sujets hétérozygotes. De plus, les concentrations évoluent avec l'âge et les

TABLEAU II Différents types de déficit en protéine C.

	Type I	Type II	
		AC	AM
Protéine immunoréactive (%)	< 70*	70-130	70-130
Activité amidolytique (AM) (%)	< 70*	70-130	< 70
Activité anticoagulante (AC) (%)	< 70*	< 70	< 70

* En cas de valeur inférieure à 30 %, suspecter un état homozygote ou hétérozygote composite.

valeurs de référence sont sensiblement différentes d'une tranche d'âge à l'autre.

La méthode de dépistage qui doit être utilisée en première intention est celle qui mesure l'activité anticoagulante de la protéine C.

Lorsque la concentration observée avec cette méthode fait suspecter un déficit ($\leq 70\%$), un dosage immunologique par une méthode ELISA doit être systématiquement pratiqué. En effet, la concentration faible de la protéine (3 à 5 $\mu\text{g/ml}$) oblige à utiliser une méthode très sensible. La méthode amidolytique permet de différencier les déficits qualitatifs affectant seulement l'activité enzymatique, et les déficits qualitatifs affectant l'activité anticoagulante globalement.

Le diagnostic de déficit héréditaire ne peut se faire qu'en dehors de tout traitement par les antivitamines K, au besoin lors d'une fenêtre thérapeutique, après passage à l'héparine ou à un dérivé de bas poids moléculaire pendant le mois qui précède l'examen. Il est impératif de vérifier que l'anomalie est permanente par un second examen et de rechercher le caractère héréditaire de l'anomalie par une enquête familiale. Toutefois, l'existence de mutations *de novo* ne permet pas d'exclure le diagnostic dans les cas sporadiques.

Déficit héréditaire en protéine S

La protéine S est une glycoprotéine synthétisée par les hépatocytes, les mégacaryocytes et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. Dans la circulation, elle est liée à la C4b-binding protein (C4b-BP) de façon quasi irréversible. Seule la protéine S libre, qui à l'état normal représente 40 % de la protéine S totale, est fonctionnelle.

La fréquence réelle du déficit est difficile à estimer du fait des difficultés de diagnostic mais elle est plus élevée que celle du déficit en protéine C. La présentation clinique en est voisine. Quelques sujets avec une concentration très basse de protéine S sont présumés homozygotes. Chez les hétérozygotes, on observe essentiellement des thromboses veineuses profondes chez l'adulte, mais les thromboses artérielles ne sont pas rares.

La concentration immunologique de protéine S peut être mesurée par la technique de Laurell ou par dosage immuno-enzymatique. Pour mesurer la concentration de protéine S totale, les conditions analytiques doivent permettre la dissociation du complexe PS-C4b-BP (dilu-

tion importante et incubation prolongée avec l'Ac dans la technique immuno-enzymatique).

Il existe trois types de déficits (*tabl. III*) :

– le type I est caractérisé par une diminution de 50 % de la concentration circulante ;

– le type II est un déficit qualitatif. Les concentrations immunologiques de protéine S totale et de protéine S libre sont normales, mais l'activité anticoagulante de la protéine S est abaissée. Celle-ci se mesure par l'effet anticoagulant exercé par le plasma du malade en présence de PCa et d'un plasma déplété en protéine S enrichi en facteur V bovin. Une autre technique est fondée sur l'utilisation de thromboplastine pour évaluer l'effet anticoagulant ;

– dans le type III, l'anomalie se situe au niveau de la liaison avec la C4b-BP et se traduit par une diminution de la concentration de protéine S libre. La fraction libre de la protéine S s'évalue par technique immuno-enzymatique, soit après précipitation des complexes PS-C4b-BP par le PEG dans des conditions opératoires rigoureuses, soit avec un Ac monoclonal spécifique de la forme libre de la protéine S.

Les déficits en protéine S doivent donc être recherchés par dosage systématique de la protéine S totale, de sa forme libre et de son activité anticoagulante.

TABLEAU III Différents types de déficit héréditaire en protéine S.

Type de déficit	Protéine S totale (%)	Protéine S libre (%)	Activité anticoagulante (%)
I Déficit quantitatif	< 60	< 60	< 60
II Déficit fonctionnel	normale	normale	< 60
III Déficit de la fraction libre	normale ou subnormale	< 60	< 60

Comme pour le déficit en protéine C, les dosages doivent être faits en dehors de tout traitement par les antivitamines K et de plus à distance d'un épisode thrombotique qui pourrait perturber l'équilibre PS-C4b-BP. Le diagnostic de déficit héréditaire ne peut être affirmé qu'après deux examens séparés et une enquête familiale approfondie.

Mutation Leiden du facteur V

Lorsqu'on ajoute au plasma de la PCa purifiée, on observe normalement un allongement du TCA, dû à l'effet anticoagulant de la PCa. L'anomalie du facteur V Leiden, une mutation Arg 506 Gln, supprime l'un des sites de clivage du facteur V et retarde son inactivation par la PCa. On observe donc une résistance à la PCa.

La mutation Leiden du facteur V affecte 5 à 10 % des sujets d'origine caucasienne. Elle est observée dans près de la moitié des familles thrombophiliques et chez 20 % des individus ayant souffert d'au moins une thrombose

veineuse. Le risque relatif de thrombose est de 5 à 10 chez les hétérozygotes et de 50 à 100 chez les homozygotes. Dans la grande majorité des cas, un facteur de risque circonstanciel (grossesse, alitement prolongé, chirurgie) est à l'origine de l'accident thrombotique.

La mutation Leiden est associée au déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S chez 10 à 20% des sujets symptomatiques.

Deux stratégies permettent de dépister l'anomalie :

- La mesure de la résistance à la PCa, qui consiste à mesurer l'allongement du TCA après ajout de PCa. Le paramètre utilisé est le rapport du TCA mesuré en présence et en l'absence de PCa. Il se situe en dessous de 2 à 2,5 (selon les techniques) chez les hétérozygotes et en dessous de 1,5 chez les homozygotes. Le test n'est interprétable que chez les sujets ayant un TCA basal normal. Une variante du test qui utilise un plasma normal dépourvu de facteur V le rend plus spécifique.

- La recherche de la mutation au niveau du gène par biologie moléculaire : les techniques utilisées amplifient par PCR un fragment d'ADN incluant le nucléotide muté, et la mutation est mise en évidence par une enzyme de restriction ou par une sonde oligonucléotidique spécifique.

L'intérêt de la recherche de la mutation au niveau du gène est de permettre un diagnostic de certitude et de différencier sans ambiguïté les hétérozygotes des homozygotes.

L'existence d'une seule mutation rend possible l'utilisation des techniques de biologie moléculaire à des fins diagnostiques.

Attitude thérapeutique

Déficits en antithrombine, protéine C, protéine S

Déficit hétérozygote

Le traitement curatif classique de la maladie thromboembolique veineuse par HBPM ou par héparine non fractionnée, puis par antivitamine K, est généralement efficace chez les patients porteurs d'un déficit constitutionnel en AT, en protéine C ou en protéine S. Les patients déficitaires en AT peuvent présenter une relative résistance à l'héparine qui oblige à utiliser des posologies plus fortes pour obtenir une anticoagulation satisfaisante. L'administration de concentrés d'AT est rarement nécessaire. La durée du traitement anticoagulant oral sera discutée pour chaque patient en fonction de l'histoire thrombotique personnelle et familiale.

Chez les sujets déficitaires n'ayant pas d'antécédents de thrombose, il n'est généralement pas institué de traitement anticoagulant préventif systématique. En revanche, une prévention (le plus souvent par HBPM) sera instaurée dans toute situation à risque (intervention chirurgicale, alitement prolongé, grossesse et post-partum).

Le port d'une contention élastique pourra également être conseillé dans certains cas. Le risque d'accident thrombotique survenant pendant la grossesse varie en fonction du type de déficit. Le risque apparaît élevé pendant toute la grossesse et le post-partum chez les déficitaires en AT et le recours aux concentrés d'AT est parfois nécessaire pendant l'accouchement. Il serait important en post-partum chez les patientes porteuses d'un déficit en protéine S. Les contraceptifs œstroprogestatifs sont totalement contre-indiqués chez les femmes déficitaires. Un traitement anticoagulant oral ne doit jamais être débuté d'emblée sans couverture héparinique chez un patient porteur d'un déficit en protéine C. En effet, la chute rapide de la protéine C déclenchée par la prise d'antivitamines K induit un déséquilibre de la balance hémostatique qui a été rendu responsable de la survenue de nécroses cutanées.

Déficit homozygote

Chez les enfants porteurs d'un déficit homozygote ou hétérozygote composite en protéine C présentant un purpura fulminans à la naissance, l'administration de concentré de protéine C purifiée est une thérapeutique efficace. Ces concentrés sont également utilisés lors du relais héparine-antivitamine K chez les déficitaires adultes présentant des antécédents de nécroses cutanées.

Mutation Leiden du facteur V

Ce facteur de risque ne s'exprime, le plus souvent, que dans des situations à risque de thrombose ou chez des patients porteurs d'autres facteurs génétiques de risque (déficit en protéine C, protéine S...). Les patients porteurs de l'anomalie à l'état hétérozygote peuvent donc rester asymptomatiques. Cependant, compte tenu de la forte prévalence de l'anomalie dans la population, de nombreux patients sont susceptibles d'être porteurs de l'anomalie à l'état homozygote ou d'autres anomalies génétiques à risque de thrombose. Le risque est alors probablement beaucoup plus important dans les situations à risque (chirurgie, alitement, grossesse, prise de contraceptifs oraux).

Une prophylaxie est proposée dans les situations hautement thrombogènes (chirurgie majeure, par exemple) chez les porteurs de la mutation à l'état hétérozygote sans histoire thrombotique personnelle ou familiale et sans autre anomalie de la coagulation. Les hétérozygotes avec histoire thrombotique sont traités de la même façon que les patients porteurs d'un déficit en AT, en protéine C ou en protéine S. Chez les homozygotes et chez les hétérozygotes porteurs d'une autre anomalie génétique, une prophylaxie est instaurée dans toutes les situations à risque. L'attitude thérapeutique est, bien sûr, discutée cas par cas.

Traitements antithrombotiques

B. Boneu, J. Sampol

La prévention et le traitement des thromboses font appel à trois classes de médicaments. Les anti-agrégants interfèrent avec une ou plusieurs fonctions plaquettaires, ils sont utilisés principalement dans la prévention secondaire des thromboses artérielles chez l'athéromateux. Les anticoagulants, héparines et antivitamines K, diminuent la quantité de thrombine disponible pour coaguler le fibrinogène et activer les plaquettes. Ils seront utilisés pour la prévention des thromboses veineuses et dans le traitement des thromboses veineuses et artérielles constituées. Les thrombolytiques activent le plasminogène en plasmine, qui protolyse le thrombus fibrineux, aboutissant dans les cas favorables à une reperméabilisation du vaisseau thrombosé.

Anti-agrégants plaquettaires

Principaux anti-agrégants et mécanisme d'action

Aspirine

L'aspirine (acide acétylsalicylique) bloque l'activité de la cyclo-oxygénase, enzyme qui transforme normalement l'acide arachidonique provenant de la membrane en endoperoxydes, eux-mêmes ensuite convertis en thromboxane A₂, proagréant et vasoconstricteur dans les plaquettes, en prostacycline, anti-agrégante et vasodilatatrice dans les cellules endothéliales. L'effet de l'aspirine sur les plaquettes est immédiat et irréversible. Après une prise unique, il faut donc attendre 8 à 10 jours, durée de vie normale des plaquettes, pour reverser totalement l'effet inhibiteur. En pratique, cependant, les plaquettes récupèrent une compétence hémostatique acceptable en 3 à 4 jours. L'effet sur les cellules endothéliales est réversible parce que ces cellules, contrairement aux pla-

quettes, resynthétisent de la cyclo-oxygénase. Les doses d'aspirine actuellement recommandées varient de 75 mg à 350 mg/j.

L'effet de l'aspirine sur la cyclo-oxygénase est immédiat et irréversible. Au-dessous de 100 mg/j, 1 à 2 jours sont nécessaires pour obtenir le plein effet anti-agrégant. Au-dessus de 100 mg, l'effet inhibiteur est immédiat.

Ticlid® (ticlopidine)

Le Ticlid® inhibe l'activation des plaquettes par l'ADP. Après absorption orale, il est métabolisé par le foie, qui génère des métabolites qui empêchent la liaison de l'ADP à son récepteur membranaire, l'activation des plaquettes dépendante de l'ADP, et de façon ultime l'activation de la GPIIb-IIIa, récepteur du fibrinogène. Ainsi, de façon indirecte, le Ticlid® empêche la liaison du fibrinogène à son récepteur, mécanisme de base de l'agrégation des plaquettes. Il exprime son plein effet anti-agrégant après 3 à 4 jours de traitement, et cet effet est irréversible. Après arrêt du traitement, il faut attendre, comme avec l'aspirine, 8 à 10 jours pour reverser totalement l'effet du Ticlid®, mais en pratique, 3 à 4 jours sont suffisants pour normaliser le temps de saignement. La dose de Ticlid® recommandée est de 500 mg/j.

Le Ticlid® peut entraîner des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée) qui cessent le plus souvent au bout de quelques jours. Plus graves sont les leucopénies ou les pancytopenies qui surviennent au cours des 3 premiers mois du traitement, imposant une surveillance hématologique.

Anticorps anti-GPIIb-IIIa

Un Ac monoclonal murin humanisé (Reopro®) anti-GPIIb-IIIa (récepteur plaquettaire du fibrinogène) se fixe irréversiblement à la GPIIb-IIIa et abolit l'agré-

gation des plaquettes de façon irréversible, quelle que soit la voie d'activation. En raison du renouvellement des plaquettes, l'effet inhibiteur disparaît en 2 à 3 jours.

Indications

Les anti-agrégants plaquettaires sont indiqués dans la prévention des récides d'accidents ischémiques chez les malades atteints d'artérite des membres inférieurs, d'accident vasculaire cérébral ischémique permanent ou transitoire, d'infarctus du myocarde. Les anti-agrégants sont également utilisés dans la prévention de l'infarctus au cours de l'angor instable, au cours des procédures d'angioplastie transluminale, et pour conserver la perméabilité des shunts artério-veineux mis en place pour faciliter les séances d'hémodialyse. Un traitement anti-agrégant ne nécessite aucune surveillance biologique en dehors de celle de la tolérance hématologique pour le Ticlid®.

L'allongement du temps de saignement ne prédit ni le risque hémorragique, ni l'efficacité thérapeutique.

Héparines

Structure, mécanisme d'action et pharmacocinétique

Les héparines sont constituées d'un enchaînement linéaire de glucosamine et d'acide glycuronique, diversement sulfatés. Les chaînes polysaccharidiques ont un PM qui varie de 5 000 à 30 000 avec un pic de fréquence maximal de 12 000 à 15 000. Un tiers de ces chaînes porte une séquence spécifique de 5 sucres (pentasaccharide) permettant la liaison à l'antithrombine. L'héparine entraîne une modification de conformation de l'antithrombine, ce qui accélère son interaction avec les facteurs IIa, Xa, IXa, XIa et XIIa. L'inhibition du facteur IIa (thrombine) est fondamentale puisqu'elle supprime les boucles de rétroactivation des facteurs V et VIII, ce qui empêche ou retarde la génération de thrombine et prolonge le TCA.

À partir de l'héparine non fractionnée (HNF), divers procédés permettent d'obtenir des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), compris entre 2 000 et 10 000 avec un pic de fréquence maximal à environ 5 000. Les chaînes dont le PM est supérieur à 5 400 inhibent le facteur Xa et la thrombine, comme l'HNF, alors que les chaînes dont le PM est inférieur à 5 400 inhibent le facteur Xa exclusivement (fig. 1). Le rapport anti-Xa/anti-IIa des héparines, qui est de 1 pour l'HNF, peut

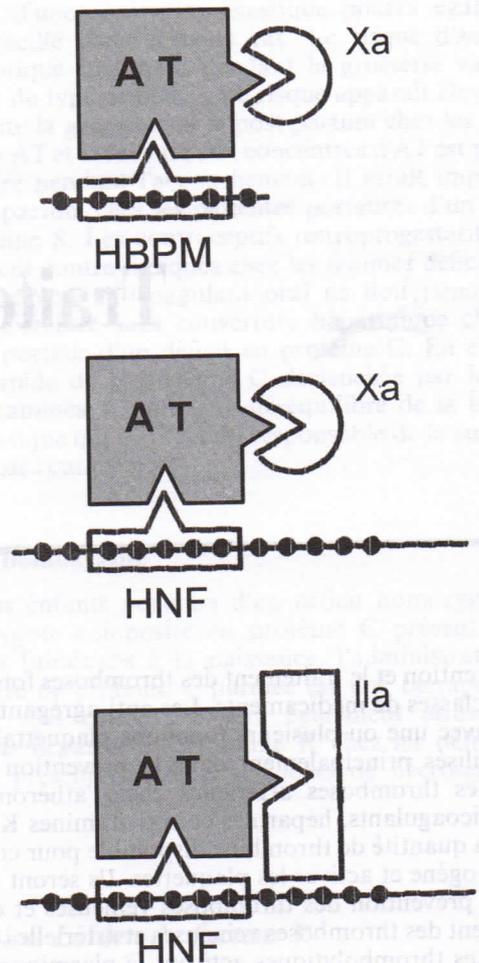


Figure 1 Influence du poids moléculaire des chaînes d'héparine sur la catalyse de l'inhibition des facteurs IIa et Xa par l'antithrombine.

Sous réserve que la chaîne contienne plus de 18 saccharides, l'héparine se lie à l'antithrombine par sa séquence pentasaccharidique et à la thrombine, exprimant son effet anti-IIa (HNF). La formation de ce complexe ternaire n'est pas requise pour la catalyse de l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine et, au-dessous de 18 saccharides, l'héparine n'aura qu'un effet anti-Xa (HBPM).

varier de 1,5 (Innohep®) à 4 (Lovenox®, Fraxiparine® pour les HBPM, en fonction de la distribution de leur PM.

Après injection parentérale, la demi-vie de l'HNF est dose dépendante, elle est d'autant plus courte que la dose administrée est faible. Il n'y a donc pas de proportionnalité entre la dose injectée et l'effet anticoagulant.

La demi-vie des HBPM est en moyenne deux fois plus longue que celle de l'HNF et elle est indépendante de la dose. Ainsi, l'effet biologique d'une dose donnée d'HBPM est beaucoup plus prévisible. Les HBPM sont éliminées par le rein, avec un risque d'accumulation et de surdosage en cas d'insuffisance rénale.

Indications, utilisation pratique et surveillance biologique (tabl. I)

Les héparines sont utilisées dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. Elles sont utilisées également dans les différents types de thromboses artérielles à titre d'adjuvant et, avec prudence, dans la CIVD. Elles sont enfin utilisées chaque fois que l'on veut anticoaguler le sang pour une circulation extracorporelle ou une angioplastie. En raison de leur efficacité parfois supérieure et de leur plus grande simplicité d'utilisation, les HBPM remplacent aujourd'hui l'HNF dans beaucoup de ses indications.

Prévention des thromboses veineuses, risque faible et modéré

L'HNF est utilisée par voie SC à la dose de 5 000 UI, 2 à 3 fois par 24 heures (0,2 ml de Calciparine®, 2 à 3 fois par jour). Les HBPM sont utilisées à des doses variant de 1 750 à 3 000 UI selon le produit. S'il s'agit d'une prévention postopératoire, la première injection a lieu 2 heures avant l'acte opératoire, sauf en cas

d'anesthésie rachidienne, où la première injection est retardée 2 à 4 heures.

Prévention des thromboses veineuses, risque élevé

La notion de risque élevé peut résulter de l'âge du patient, de ses antécédents éventuels de thrombose, de la nature de l'intervention, notamment chirurgie du cancer ou orthopédique. Dans cette indication, l'HNF SC n'est pratiquement plus utilisée (nécessité d'adapter les doses de façon à obtenir un allongement du TCA à 1,2 fois le temps du témoin, 6 h après l'injection, et donc de contrôles biologiques fréquents). Les HBPM sont actuellement utilisées avec une dose environ 2 fois plus élevée que dans le cas précédent.

Traitement curatif des thromboses veineuses par l'héparine

L'HNF peut s'administrer par voie SC (2 ou 3 injections/24 h), ou par voie IV continue à l'aide d'un perfuseur. Les doses sont ajustées au poids (400 à 800 UI/kg/24 h) et au résultat de la surveillance biologique quotidienne.

TABLEAU I Utilisation pratique des héparines dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses.

Indication	Type d'héparine	Mode d'administration (dose/24 h)	Surveillance biologique		
			Heure prélèvement	Résultat attendu	
Prévention thrombose veineuse risque modéré	HNF	5 000 UI × 2 SC 5 000 UI × 3 SC		Inutile	
	HBPM	Clivarine® Lovenox® Fragmine® Fraxiparine®	1 750 UI anti-Xa 2 000 UI anti-Xa 2 500 UI anti-Xa 3 100 UI anti-Xa	Inutile	
Prévention thrombose veineuse risque élevé	HNF	Dose ajustée voie SC	6 h après injection	TCA × 1,2	
	HBPM	Clivarine® Lovenox® Fragmine® Fraxiparine®	4 100 UI anti-Xa 4 000 UI anti-Xa 5 000 UI anti-Xa 40 puis 60 UI/kg à la 48 ^e heure	Inutile	
Traitement curatif		400 à 800 UI/kg/24 h perfusion continue	Indifférent	TCA × 2 à 3 Hépa 0,4-0,6 UI/ml	
	HNF	SC × 3/24 h	Mi-chemin entre 2 injections	TCA × 2 à 3 Hépa 0,4-0,6 UI/ml	
			avant injection suivante	TCA × 1,5 Hépa 0,15 UI/ml	
	HBPM	Lovenox® Fragmine® Fraxiparine® Innohep®	100 UI/kg × 2 100 UI/kg × 2 100 U/kg × 2 170 U/kg × 1	3-4 h après 3-4 h après 3-4 h après 3-4 h après	Hépa 0,6 à 1 UI/ml Hépa 0,6 à 1 UI/ml Hépa 0,6 à 1 UI/ml Hépa 0,5 à 1,5 UI/ml

Quand l'HNF est administrée en perfusion continue, il faut faire un bolus initial de 50 UI/kg afin d'obtenir plus rapidement l'état d'équilibre. La surveillance s'effectue au moins une fois par jour, parfois plusieurs fois au début du traitement, en phase de recherche de posologie.

Un traitement curatif par l'HNF doit être surveillé quotidiennement par un TCA (éventuellement associé à l'héparinémie, en particulier s'il existe un allongement du TCA avant le début du traitement).

Les HBPM s'administrent par voie SC à raison de 2 injections de 100 UI anti-Xa/kg, 2 fois par 24 heures. Pour l'Innohep[®], la dose recommandée est de 170 UI/kg en 1 seule injection par 24 heures.

Pour les autres HBPM, l'efficacité et la sécurité de doses comprises entre 150 et 200 UI/kg, une fois par 24 heures, sont actuellement en cours d'évaluation.

Parce que les HBPM ne prolongent pas ou peu le TCA, la surveillance biologique est effectuée par héparinémie anti-Xa sur un prélèvement fait 3 à 4 heures après l'injection (pic d'activité). En raison du caractère prédictible de l'effet pharmacologique, contrairement à celui de l'HNF, une seule mesure de l'héparinémie est généralement nécessaire.

Un traitement curatif par HBPM peut n'être surveillé qu'une fois dans les 48 premières heures du traitement par une héparinémie anti-Xa.

L'héparinémie doit être comprise entre 0,6 et 1 UI anti-Xa/ml, lorsque l'HBPM est administrée en 2 injections par 24 heures. Certains estiment que cette surveillance n'est pas indispensable. La durée du traitement d'une thrombose veineuse par l'héparine est, en règle, inférieure à 1 semaine, temps nécessaire à l'équilibration du traitement AVK.

En l'absence de travaux suffisants effectués avec les HBPM, il demeure préférable de traiter les embolies pulmonaires par l'HNF. Cette recommandation n'est que provisoire.

HBPM et angor instable

Certains travaux suggèrent que les HBPM peuvent remplacer avantageusement l'HNF dans le traitement de l'angor instable.

Accidents liés à l'utilisation des héparines

Au cours des traitements curatifs même correctement conduits, un accident hémorragique survient dans 5% des cas. Ce risque est augmenté chez le malade invalide et grabataire. Il est modérément réduit par l'utilisation des HBPM. Même en l'absence d'allongement important du TCA, un surdosage en HBPM augmente le risque hémorragique.

En cas d'accident hémorragique, il peut être nécessaire d'administrer du sulfate de protamine en sachant que, in vitro, 1 mg neutralise 150 à 180 unités d'HNF. Le sulfate de protamine ne neutralise que partiellement l'activité anti-Xa des HBPM. Il peut entraîner des réactions anaphylactiques.

Les héparines peuvent aussi être responsables de thrombopénies. Les thrombopénies précoces et modérées (diminution du chiffre des plaquettes de l'ordre de 20%), survenant au début du traitement, sont fréquentes et à négliger. Beaucoup plus graves sont les thrombopénies

survenant entre le 5^e jour et la 3^e semaine du traitement, avec un pic de fréquence au 8^e jour. Ces thrombopénies, de mécanisme immuno-allergique, résultent dans plus de 95% des cas d'une immunisation contre le complexe facteur 4 plaquettaire-héparine. Il est impératif de surveiller la numération des plaquettes 2 fois par semaine au cours des traitements par HNF et HBPM, quelle que soit la dose administrée.

Le complexe facteur 4 plaquettaire-héparine est immunogène, et l'Ac formé active les plaquettes en se liant par son fragment Fc au récepteur plaquettaire pour les IgG. Ces Ac peuvent se détecter au laboratoire par des tests d'agrégation ou par un test ELISA.

Les HBPM entraînent moins de thrombopénies que l'HNF. Ces thrombopénies peuvent être asymptomatiques, s'accompagner d'une aggravation de la thrombose veineuse, de thromboses artérielles avec ischémie aiguë et CIVD. Une thrombopénie induite par l'héparine impose l'arrêt immédiat du traitement. Elle n'interdit pas une nouvelle administration d'héparine plusieurs semaines ou mois après, dans la mesure où les Ac ont disparu. Il faut alors surveiller tous les jours la numération des plaquettes car une nouvelle immunisation est fréquente et son délai de survenue plus court.

Le danaparoïde (Orgaran[®]) ou l'hirudine (Refludan[®]) représentent des alternatives thérapeutiques en cas de thrombopénie induite par l'héparine.

Antivitamines K

Les AVK sont des médicaments dérivés de la coumarine (Sintrom[®], Coumadine[®], Apegmone[®]), ou de l'indanedione (Pindione[®], Préviscan[®]), qui agissent par inhibition compétitive de la vitamine K au niveau de l'hépatocyte (tabl. II).

TABLEAU II Principales molécules à action antivitamine K.

Nom de spécialité	Dénomination commune internationale	Demi-vie plasmatique (h)	Posologie moyenne (mg/j)
Dérivés coumariniques:			
Sintrom [®]	Acénocoumarol	8-9	2-10
Coumadine [®]	Warfarine	35-45	2-15
Apegmone [®]	Tiocloमारol	24	4-8
Dérivés de l'indane-dione:			
Pindione [®]	Phénindione	5-10	50-100
Préviscan [®]	Fluindione	31	5-40

Pharmacocinétique et biodisponibilité

Exclusivement administrés *per os*, les AVK sont très rapidement absorbés au niveau de la muqueuse intestinale, et circulent sous deux formes : une forme libre,

seule active, et une forme liée à l'albumine de façon réversible, inactive. Cette dernière forme peut représenter, selon les médicaments, jusqu'à 99% de la quantité totale des AVK présents dans la circulation. Selon les molécules, leur demi-vie plasmatique peut varier de 8 à 45 heures. Les molécules à demi-vie longue permettent d'obtenir une meilleure stabilité de l'effet au cours du nycthémère.

Ces molécules sont éliminées après métabolisation par le foie, les métabolites étant excrétés par les selles ou les urines après avoir subi le cycle entéro-hépatique.

L'administration d'AVK est proscrite pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre (risque de malformation fœtale). D'autre part, certains AVK passent dans le lait maternel, d'autres non (Coumadine®). Il est, en pratique, déconseillé d'administrer ces molécules en période d'allaitement.

Divers facteurs peuvent moduler l'effet des AVK :

- alimentation riche en vitamine K, qui diminue leur action ;
- altération de la flore intestinale, responsable de la synthèse endogène de vitamine K ;
- utilisation d'huile de paraffine, qui ralentit l'absorption de vitamine K, ou abus d'alcool, qui ralentit la dégradation des AVK ;
- pathologies susceptibles de modifier l'action ou l'élimination des AVK (atteintes hépatiques ou rénales) ;
- médications associées qui interagissent avec les AVK (tabl. III) (diminution de la synthèse ou de l'absorption intestinale de la vitamine K, déplacement des AVK de leur site de liaison avec l'albumine, augmentation de l'affinité de l'hépatocyte pour les AVK, modification du métabolisme hépatique des AVK, modification de l'élimination des métabolites des AVK, modulation de la synthèse des facteurs de la coagulation).

Il existe une importante variabilité interindividuelle de sensibilité aux AVK, fonction notamment de l'affinité hépatique et de la vitesse de dégradation du médicament. Une surveillance biologique rigoureuse est indispensable.

TABLEAU III Interactions médicamenteuses avec les traitements antivitamine K.

Potentialisateurs	Inhibiteurs
Aspirine	Barbituriques
AINS	Hydantoïnes
	Rifampicine
Antibiotiques	Diurétiques
Sulfamides	Contraceptifs oraux
Antidépresseurs	Pansements gastro-intestinaux
Hypolipémiants	Anti-acides

Mécanisme d'action des AVK

La vitamine K est indispensable à la synthèse des facteurs II, VII, X, IX, de la protéine C, de la protéine S. Elle permet une réaction de carboxylation des précur-

seurs de ces facteurs, les rendant capables de se fixer, en présence de Ca^{++} , sur les phospholipides servant de support aux réactions de coagulation.

Les AVK agissent par inhibition compétitive de la vitamine K, empêchant la réaction de carboxylation dans les hépatocytes et provoquant la synthèse de formes biologiquement inactives, les PIVKA. La cinétique de diminution des facteurs vitamine K dépendants est différente pour chacun d'entre eux, d'autant plus rapide que la demi-vie du facteur est brève (fig. 2).

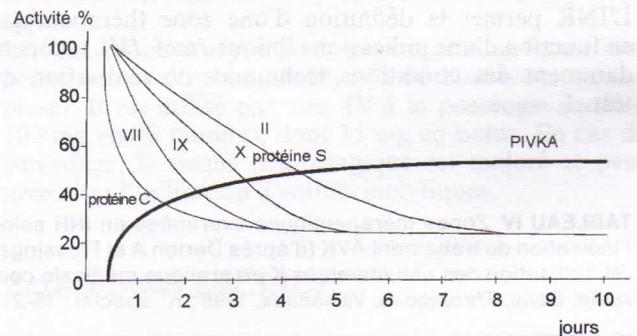


Figure 2 Effet des AVK sur l'activité des facteurs vitamine K dépendants.

Instauration et surveillance du traitement

Le traitement est toujours précédé par un interrogatoire (état psychologique et antécédents hémorragiques). Il débute par l'ingestion d'une dose quotidienne en 1 ou 2 prises selon le médicament choisi. La phase d'équilibration se fait sous contrôle biologique (tous les jours ou tous les 2 jours) jusqu'à obtention et stabilisation de l'anticoagulation désirée. Ensuite, un contrôle hebdomadaire pendant le 1^{er} mois de traitement, puis mensuel ou bimensuel est suffisant.

Devant une difficulté à obtenir le degré d'anticoagulation souhaité, il convient de s'assurer que le patient prend effectivement le médicament, qu'il n'existe pas d'interaction médicamenteuse ou alimentaire. Ces vérifications effectuées, on peut augmenter la dose, sous surveillance biologique, et en tenant compte du délai d'action du produit. En cas d'échec, un changement de molécule doit être envisagé. La warfarine (Coumadine®) est l'AVK avec lequel on observe le moins de résistance.

Différents tests de surveillance doivent être pratiqués :

- La mesure de l'INR est le test de choix. L'INR est calculé à partir du temps de Quick (TQ), qui explore 3 des 4 facteurs de la coagulation déprimés par les AVK (II,

VII et X). Il donne un bon reflet de l'activité du médicament.

L'INR se calcule selon la formule : $INR = (TQ \text{ patient} / TQ \text{ témoin})^{ISI}$.

L'ISI est une caractéristique déterminée, pour chaque réactif thromboplastine, par rapport à une préparation de référence internationale. L'ISI tient également compte du type d'appareillage utilisé.

Ce mode d'expression du TQ présente, par rapport au « taux de prothrombine » (TP) traditionnellement utilisé, l'avantage de minimiser la variabilité des résultats liée aux conditions opératoires (sensibilités différentes des thromboplastines aux AVK, diversité des instruments employés).

L'INR permet la définition d'une zone thérapeutique en fonction d'une indication clinique (tabl. IV), indépendamment des conditions techniques de réalisation du test.

TABLEAU IV Zones thérapeutiques exprimées en INR selon l'indication du traitement AVK (d'après Derlon A et Fiessinger JN. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. Sang, Thrombose, Vaisseaux, 1996 ; n° spécial : 15-21).

Indications	INR	Taux de prothrombine	
		A	B
<ul style="list-style-type: none"> • Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique) • Traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires • Prévention des embolies systémiques en cas de : <ul style="list-style-type: none"> - prothèse valvulaire tissulaire - fibrillation auriculaire - infarctus aigu du myocarde - cardiopathie valvulaire 	2-3	25-35 %	35-45 %
<ul style="list-style-type: none"> • Prothèse valvulaire mécanique • Embolies systémiques récurrentes 	3-4,5*	15-25 %	25-35 %

A : thromboplastine dont l'ISI est proche de 1.

B : thromboplastine dont l'ISI est proche de 2.

* Le consensus nord-américain (1995) recommande, pour ces indications, une zone d'INR plus basse, comprise entre 2,5 et 3,5.

Lorsque les résultats sont exprimés sous forme de TP, la zone thérapeutique varie, en fonction de la sensibilité du réactif thromboplastine utilisé, entre 15 et 45 % (tabl. III), et doit donc être établie pour chaque réactif.

Compte tenu des habitudes, la plupart des laboratoires indique les résultats du TQ à la fois sous forme d'INR et de TP. L'utilisation de l'INR ne s'applique qu'à la surveillance biologique des traitements AVK.

• Le TCA est utile dans les relais HNF-AVK, et permet d'évaluer le risque hémorragique. Il doit se situer entre 1,5 et 2 fois le temps du témoin. En dehors des relais héparine-AVK, le TCA ne permet en aucun cas d'apprécier l'équilibre du traitement AVK.

Indications et contre-indications des AVK

Les AVK sont utilisés dans la prévention des thromboses ou de ses récurrences, soit en première intention, soit en relais après traitement héparinique curatif. Ils sont indiqués dans le traitement des thromboses veineuses (phlébite, embolie pulmonaire), mais aussi en relais de l'héparinothérapie de la phase aiguë, chez les porteurs de prothèses valvulaires et vasculaires, dans les valvulopathies mitrales, dans les artériopathies chroniques, dans les déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation ou en présence d'une résistance à la protéine C activée, chez les patients atteints d'un syndrome des antiphospholipides. Les contre-indications des AVK sont l'hypertension artérielle sévère, les lésions digestives susceptibles de saigner, les affections hémorragiques, l'insuffisance hépatique, les accidents vasculaires cérébraux récents, la grossesse.

Complications des traitements AVK

Des accidents hémorragiques peuvent survenir en présence d'une lésion méconnue, ou lors d'un surdosage thérapeutique. Si le saignement est peu important, l'arrêt provisoire du traitement peut suffire, la récupération se faisant en 2 à 3 jours. Le traitement pourra ensuite être repris en l'adaptant aux résultats biologiques. L'administration de vitamine K accélère la récupération mais peut induire une résistance relative à la reprise du traitement.

La vitamine K est administrée à la dose de 5 à 10 mg, par voie IV lente ou SC.

Si l'hémorragie est grave, il faut normaliser immédiatement la coagulation par perfusion de PPSB.

Relais héparine-AVK

Lors du passage d'un traitement héparinique à un traitement AVK, l'héparinothérapie doit être poursuivie jusqu'à obtention d'un TP-INR dans la zone thérapeutique souhaitée et maintenue à la même dose pendant 48 heures après que l'INR ait dépassé 2.

Thrombolytiques

Les thrombolytiques ou fibrinolytiques sont des médicaments utilisés pour assurer la dissolution des dépôts intravasculaires de fibrine qui ne peuvent pas être dissous par les mécanismes physiologiques de la fibrinolyse.

et restaurer la perméabilité vasculaire de façon aussi complète et aussi rapide que possible. Ils activent le plasminogène en plasmine, enzyme effectrice de la fibrinolyse. En pratique, seules les thromboses récentes (moins de 5 à 6 jours) sont accessibles à la thrombolyse.

On distingue, d'une part, les activateurs agissant indifféremment sur le plasminogène libre et/ou lié à la fibrine (streptokinase, urokinase, complexe acylé streptokinase-plasminogène) et, d'autre part, les activateurs sélectifs du plasminogène lié à la fibrine (t-PA, pro-urokinase). L'urokinase, la streptokinase, le t-PA recombinant (rt-PA) et l'APSAC sont les agents thrombolytiques actuellement utilisés en France.

Streptokinase (SK)

Obtenue à partir de certaines souches de streptocoques, la SK est un activateur puissant du plasminogène. C'est une protéine antigénique. Les Ac immuns, présents à des taux variables chez tous les individus ayant présenté une infection streptococcique préalable, peuvent neutraliser la SK par formation d'un complexe Ag-Ac inefficace. La streptokinase doit être administrée à des doses suffisantes pour neutraliser ces Ac et maintenir ensuite un taux efficace de médicament. Elle agit en deux temps, formant un complexe stœchiométrique SK-plasminogène, qui active à son tour une autre molécule du plasminogène.

Après un traitement par la streptokinase, les Ac apparaissent au bout de 8 jours, ne revenant à un taux basal qu'au bout de 4 à 12 mois. Pendant cette période, l'hyperimmunisation rend impossible tout nouveau traitement à la streptokinase.

La posologie et le mode d'administration sont fonction de l'indication. La SK est généralement utilisée par voie IV, en traitement continu à forte dose. Une dose de charge permet de saturer les antistreptokinases (350 000 UI en 30 à 40 min, sous couvert d'hydrocortisone), suivie d'une dose de 10 000 à 100 000 UI/h pendant 10 à 48 heures, le traitement pouvant se poursuivre jusqu'à 4 jours en fonction de l'indication. Dans l'infarctus du myocarde, la SK est administrée sous forme d'une dose flash : 1,5 million d'unités en perfusion de 60 minutes. La voie intracoronaire est également utilisable.

Dans les premières heures, l'administration de la SK entraîne une baisse importante du taux de fibrinogène et de plasminogène et l'apparition de PDF.

Urokinase

L'urokinase est une protéine bicaténaire qui active directement le plasminogène en plasmine. Elle est utilisée en traitement IV continu, à fortes doses (4 000 UI/kg/h durant 12 h) sans héparine, ou à doses modérées (1 500 à 2 000 UI/kg/h), durant 12 heures et associée à l'héparine. Des doses plus faibles ont été proposées dans le traitement prolongé des phlébites profondes. Dans l'infarctus du myocarde, l'urokinase peut être utilisée par

voie intracoronarienne ou IV à la posologie de 3 millions d'unités en 90 minutes. En cas de surdosage, on observe une tendance hémorragique imposant d'arrêter le traitement et/ou d'administrer des inhibiteurs de la fibrinolyse.

L'urokinase est obtenue à partir d'urine humaine ou de cultures de cellules fœtales de rein.

Activateur tissulaire du plasminogène

À l'état physiologique, le t-PA transforme de façon préférentielle le plasminogène lié à la fibrine en plasmine. Il est essentiellement fibrinolytique et peu fibrinogénolytique.

Le t-PA est obtenu par génie génétique sous forme monocaténaire (alteplase, Actilyse®) ou bicaténaire (duteplase). Il est utilisé par voie IV à la posologie de 70 à 100 mg en 90 minutes, dont 15 mg en bolus. En cas de surdosage, le risque hémorragique est majoré et peut nécessiter l'utilisation d'antifibrinolytiques.

Acyl-enzymes (APSAC)

Les complexes streptokinase acylée/lys-plasminogène sont inactifs mais se lient à la fibrine. La déacylation progressive du complexe entraîne son activation au niveau du thrombus et donc une thrombolyse localisée. Ces complexes sont antigéniques et soumis aux mêmes règles d'administration que la streptokinase. L'APSAC (anistreplase, Eminase®) est utilisé par voie IV à la posologie de 30 mg IV en bolus dans l'infarctus du myocarde.

Pro-urokinase recombinante

C'est un précurseur monocaténaire de l'urokinase (scu-PA) qui peut être hydrolysé par la plasmine en urokinase. Elle est préparée par génie génétique (saruplase). Elle peut activer directement le plasminogène en plasmine seulement en présence de fibrine. Sa spécificité pour la fibrine lui confère une activité fibrinogénolytique nettement inférieure à l'urokinase double chaîne.

La pro-urokinase n'est encore utilisée qu'à titre expérimental chez l'homme.

Indications des thrombolytiques

Les principales indications des médicaments thrombolytiques sont l'infarctus du myocarde et les embolies pulmonaires graves. On peut aussi traiter les thromboses des prothèses cardiaques, les obstructions des shunts artérioveineux. L'utilisation des thrombolytiques dans le traitement des thromboses veineuses profondes est plus discutée ; dans cette indication, le bénéfice des traitements thrombolytiques sur l'héparine apparaît minime pour un risque hémorragique beaucoup plus élevé.

Surveillance des traitements thrombolytiques

La surveillance du taux de fibrinogène permet d'apprécier l'importance de l'activité fibrinolytique circulante, bien qu'il n'existe pas de stricte corrélation entre l'intensité de cette activité fibrinolytique et le risque hémorragique. Le TCA s'allonge considérablement au début de la thrombolyse, puis tend à revenir vers la normale. Le retour du TCA à 2 fois la normale indique le moment favorable pour débiter l'héparine.

Compte tenu du risque élevé de ré-occlusion après thrombolyse coronaire, une héparinothérapie par voie IV puis SC est recommandée, en particulier en cas d'utilisation de rt-PA. Elle est débutée précocement et poursuivie au minimum 2 à 3 jours. La dose est ajustée de façon à générer un TCA

compris entre 1,5 et 2 fois le temps témoin. Ce traitement est ensuite relayé par un traitement AVK.

Contre-indications et effets secondaires

Les contre-indications sont les affections comportant un risque hémorragique, les antécédents chirurgicaux récents, la cirrhose, la grossesse (risque d'hématome rétroplacentaire), un traitement à la SK datant de moins de 6 mois (taux élevé d'Ac anti-SK), les rétinopathies diabétiques et l'âge (> 75 ans). Les traitements thrombolytiques peuvent entraîner des accidents hémorragiques mineurs ou majeurs, imposant l'arrêt du traitement et l'administration d'antifibrinolytiques (aprotinine : Antagosan®, Trasylol® ; acide tranexamique : Exacyl®).